

**Ergebnisse der Strahlentherapie bei
Analkanalkarzinomen von 1992 bis 2004 an der
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der
Friedrich-Schiller-Universität Jena**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Susan Estel

geboren am 07. Dezember 1981 in Greifswald

Gutachter

1.
2.
3.

Tag der öffentlichen Verteidigung:

Abkürzungsverzeichnis

AFP	A lpha-1- F etoprotein
APR	A bdomin o perineale R ektumamputation
Ca	K arzinom
CEA	C arcinoembryonales A ntigen
CT	C omputertomographie
DNA	D esoxyribonukleinsäure (a cid)
ED	E inzeldosis
5-FU	5 -Fluorouracil
FUMI	F luorouracil- M itomycin
GD	G esamtdosis
HIV	H umanes I mmunodeficiency V irus
HPV	H umanes P apilloma V irus
JÜR	J ahresüberlebensrate
k.A.	k eine A ngabe
LK	L ymphknoten
MMC	M itomycin C
MRT	M agnetresonanztomographie
MTS	M etastasen
OP	O peration
PE	P lattenepithel
RCT	R adiochemotherapie
Rez.	R ezidiv
RR	R elatives R isiko
RT	R adiotherapie
SCC	S quamous C ell C arcinoma A ntigen
TNM	T umor, L ymphknoten (n odes), M etastasen
TPA	T issue P olypeptid A ntigen
UICC	U nion I nternational C ontre le C ance

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
2	Einleitung	3
2.1	Ziele der Arbeit	4
3	Analkanalkarzinom: Allgemeine Aspekte	5
3.1	Anatomische Grundlagen	5
3.1.1	Topografische Anatomie	5
3.1.2	Blutversorgung	6
3.1.3	Lymphabfluss	7
3.2	Epidemiologie, Risikofaktoren und Präkanzerosen	8
3.2.1	Epidemiologie	8
3.2.2	Risikofaktoren	8
3.2.3	Präkanzerosen	10
3.3	Histologie und Klassifikation	11
3.3.1	Histologische Klassifikation	11
3.3.2	TNM-Klassifikation (UICC)	14
3.3.3	Stadieneinteilung und Grading	15
3.4	Lokale Tumorausbreitung und Metastasierung	16
3.5	Diagnostik	17
3.5.1	Klinische Symptome	17
3.5.2	Klinische Diagnostik und Laboruntersuchungen	17
3.5.3	Bildgebende Verfahren	18
3.5.4	Molekularbiologische Untersuchungen	18
3.5.5	Prätherapeutische Untersuchungen	18
3.6	Therapiekonzepte	19
3.6.1	Operative Therapie	19
3.6.2	Strahlentherapie	20
3.6.3	Radiochemotherapie	23
3.6.4	Nebenwirkungen der Radiochemotherapie	25
3.7	Prognose	27
3.8	Nachsorge	28
3.9	Rezidive und ihre Therapie	29

4	Eigene Patienten	30
4.1	Allgemeine Datenerhebung.....	30
4.2	Patienten, Material und Methoden	31
4.3	Statistische Analyse.....	32
5	Ergebnisse	34
5.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	34
5.2	Begleiterkrankungen und frühere maligne Erkrankungen	37
5.3	Risikofaktoren und Symptome	38
5.3.1	Risikofaktoren	38
5.3.2	Symptome.....	39
5.4	Histologie	40
5.5	Tumorfrees Überleben, lokale Tumorkontrolle in Abhängigkeit von prognostischen Faktoren	42
5.5.1	Tumor (T)-Stadien.....	42
5.5.2	Lymphknoten (N)-Stadien.....	45
5.5.3	Fernmetastasen (M)-Stadien	47
5.5.4	Einteilung in prognostische Stadien	49
5.5.5	Grading.....	52
5.6	Therapiekonzepte und Nebenwirkungen der Therapie	54
5.6.1	Chirurgische Therapie	54
5.6.2	Radiochemotherapie	55
5.6.3	Nebenwirkungen der Therapie	59
5.7	Tumorrezidive und deren Therapie	62
6	Diskussion	67
7	Schlussfolgerung - Fazit für die Praxis	81
8	Literatur- und Quellenverzeichnis	83
9	Anhang	102
9.1	Danksagung.....	102
9.2	Lebenslauf.....	103
9.3	Ehrenwörtliche Erklärung	104

1 Zusammenfassung

Mit 1,5 % aller kolorektalen Karzinome und 3 - 3,5 % aller Rektumkarzinome ist das Analkanalkarzinom eine seltene maligne Erkrankung, jedoch ist die Tendenz der Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland steigend. In den letzten Jahrzehnten veränderte sich das Therapiekonzept von der alleinigen chirurgischen Therapie hin zur kontinenserhaltenden kombinierten Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und Mitomycin C.

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden 70 Patienten mit einem histologisch gesicherten Analkarzinom im Zeitraum von Januar 1992 bis Dezember 2004 untersucht. Analysiert wurden die Ergebnisse der primären und postoperativen Strahlentherapie und der kombinierten Radiochemotherapie dieser malignen Tumoren an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universität Jena. Zusätzlich erfolgte der Vergleich mit Studienergebnissen anderer Autoren.

Die möglichen Unterschiede im tumorfreien, lokal tumorfreien und kolostomiefreien Überleben werden mittels Kaplan-Meier-Kurven und Log-Rang-Test statistisch ausgewertet und analysiert. Außerdem wird auf Alters- und Geschlechtsverteilungen, Risikofaktoren, Begleiterkrankungen, sowie Nebenwirkungen der Therapien und mögliche prognostische Faktoren, z. B. Tumorgröße, Lymphknotenstatus und Fernmetastasierung, eingegangen. Dabei wird auch deren möglicher Zusammenhang mit der zum Einsatz gebrachten Gesamtdosis der Bestrahlung betrachtet.

Die epidemiologischen Angaben der Literatur konnten bestätigt werden. Frauen erkrankten wesentlich häufiger am Analkarzinom als Männer und das mittlere Alter lag bei 63,7 Jahren. Als häufigste Symptome wurden sowohl von den Patienten dieser, als auch anderer Studien Blutauflagerungen, Fremdkörpergefühl, Schmerzen beim Stuhlgang und Stuhlunregelmäßigkeiten genannt. Hämorrhoiden, anorektale Fisteln und anorektale Fissuren waren die am häufigsten aufgetretenen Begleiterkrankungen.

Die in der Literatur angegebene Häufigkeitsverteilung der histologischen Einteilung der Tumoren konnte bestätigt werden. 51,5 % der Karzinome waren großzellige, 18,6 % basaloide Plattenepithelkarzinome, 10 % Adenokarzinome, 8,6 % kloakogene Karzinome und 2,9 % kleinzellige Karzinome. Als prognostisch wichtiger Faktor stellte sich der

Lymphknotenstatus heraus. Der in der Literatur erwähnte Einfluss der Größe und Histologie des Tumors auf die Prognose konnte nicht bestätigt werden.

Die Daten dieser Studie zeigen, dass man an der Universitätsklinik Jena auf Distanz zur alleinigen Radiotherapie geht und das höhere Risiko von Nebenwirkungen einer Radiochemotherapie in Kauf nimmt. Dabei ist die Therapie der Wahl die kombinierte Radiochemotherapie mit 5-FU und Mitomycin C ist. Jedoch wurden etwa die Hälfte der Patienten zusätzlich zur kombinierten Radiochemotherapie chirurgisch behandelt. Die tumorfreie und lokal tumorfreie Überlebensrate beträgt in der vorliegenden Studie 74,3 % bzw. 88,6 %. Am Ende der Therapie waren 75,7 % der Patienten kolostomiefrei.

94 % der Patienten wurden mit einer kombinierten Radiochemotherapie und 6 % mit einer alleinigen Radiotherapie behandelt. Bezüglich der Bestrahlung zeigte sich als Standard eine Einzeldosis von 1,8 Gy fünfmal wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von 45 Gy.

Anschließend wird diese Dosis mit einem Boost auf durchschnittlich 55,4 Gy aufgesättigt. Die Patienten, die mit alleiniger Radiotherapie behandelt wurden, erhielten im Schnitt eine geringere Gesamtdosis als die Patienten mit einer kombinierten Radiochemotherapie.

Die Patienten ohne zusätzliche chirurgische Therapie zeigten bessere Werte bezüglich des tumorfreien Überlebens, der lokalen Tumorkontrollrate sowie der Kolostomierate. Zwischen den Patienten, die mit oder ohne Mitomycin C behandelt wurden, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im tumorfreien Überleben, bezüglich des Auftretens von lokalen Rezidiven oder der Kolostomierate. Mit zunehmender Gesamtdosis stieg auch das Auftreten von akuten Toxizitäten und Spättoxizitäten. Besonders häufig gaben die Patienten Rötungen der bestrahlten Haut, Diarrhö und Miktionsbeschwerden an.

2 Einleitung

Das Analkanalkarzinom ist mit 1,5 % aller kolorektalen Karzinome ein eher seltenes Karzinom. Jedoch gewinnt dieses Karzinom aufgrund der steigenden Inzidenz zunehmend an Interesse. Diese steigende Tendenz kann u. a. auf den zunehmenden Nikotinkonsum und die Veränderung des Sexualverhaltens der letzten Jahrzehnte zurückgeführt werden. Derzeit liegt die Inzidenz für das männliche Geschlecht bei 0,8/100.000 Einwohner und für das weibliche Geschlecht bei 1,2/100.000 Einwohner.

Der Tumor ist durch eine große histologische Vielfalt gekennzeichnet und tritt gehäuft beim weiblichen Geschlecht auf.

Der Altersgipfel des Analkanalkarzinoms liegt bei 54 bis 68 Jahren. Es handelt sich also nicht um eine Erkrankung des höheren Lebensalters, sondern es erkranken auch immer häufiger jüngere Patienten. Das Risiko nimmt ab dem 30. Lebensjahr zu.

Zu den Risikofaktoren dieser malignen Erkrankung zählen besonders Nikotinkonsum, HIV-Infektion, Immunsuppression, Infektionen mit Humanen Papilloma Viren (HPV), Homosexualität und die damit verbundene mechanische Beanspruchung des Analkanals. Ziel der Therapie ist die Heilung sowie die Sicherung einer guten Lebensqualität des Patienten. Eine alleinige Radiotherapie oder eine kombinierte Radiochemotherapie erwiesen sich in den letzten Jahrzehnten als Therapie der Wahl. Es können vergleichbare oder bessere Ergebnisse im Vergleich zur chirurgischen Therapie (abdominoperineale Rektumamputation mit Anus-*praeter*-Anlage) erzielt werden und die Patienten haben eine höhere Lebensqualität unter dieser Therapieform, da die Kontinenz erhalten werden kann. Als Standardmedikamente zur Chemotherapie gelten 5-Fluorouracil (5-FU) in Kombination mit Mitomycin C (MMC) oder Cisplatin. Diese Ergebnisse sind in der Literatur seit vielen Jahren bekannt, dennoch ist eine Operation in bestimmten Fällen notwendig.

2.1 Ziele der Arbeit

In der vorliegenden Studie wurden im Zeitraum von Januar 1992 bis Dezember 2004 in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena 70 Patienten mit einem Analkanalkarzinom retrospektiv untersucht.

Es werden die Ergebnisse der primären und postoperativen Strahlentherapie und Radiochemotherapie dieser malignen Erkrankung aufgeführt, analysiert und im Vergleich zu den Therapieergebnissen anderer Studien diskutiert.

Die möglichen Unterschiede im tumorfreien, lokal tumorfreien und kolostomiefreien Überleben werden mittels Kaplan-Meier-Kurven und dem Log-Rang-Test analysiert und aufgezeigt.

Außerdem wird auf Alters- und Geschlechtsverteilungen, Risikofaktoren, Begleiterkrankungen und Nebenwirkungen der Therapien sowie deren möglicher Zusammenhang mit der bestrahlten Gesamtdosis und mögliche prognostische Faktoren, z. B. Tumorgröße, Lymphknotenstatus und Fernmetastasierung, eingegangen.

3 Analkanalkarzinom: Allgemeine Aspekte

3.1 Anatomische Grundlagen

3.1.1 Topographische Anatomie

Der Analkanal reicht vom Oberrand der Puborektalschlinge, etwa 2 cm kranial der Linea dentata bis zur Linea anocutanea, welche den Übergang von Plattenepithel ohne Anhangsgebilde des Anoderms zur behaarten Haut darstellt. Die Länge beträgt 3 - 5 cm (Gordon 1990, Cummings 1997, Grabenbauer 2004).

Proximal ist der Analkanal mit Rektumschleimhaut, im mittleren Abschnitt mit urothelähnlichem Übergangsepithel und unterhalb der Linea dentata mit verhorntem oder unverhorntem Plattenepithel ausgekleidet (Cummings 1997).

Am distalen Ende des Analkanals (Linea anocutanea) schließt sich direkt der etwa 5 cm breite Analrand an. Am Analrand bzw. der perianalen Haut befinden sich verhorntes Plattenepithel, Talgdrüsen sowie apokrine und ekkrine Schweißdrüsen (Cummings 1997, Grabenbauer 2004).

Der Analkanal ist in 3 Zonen unterteilt:

- (1) Die Zona columnaris, welche durch die Linea anorectalis von der kranial gelegenen Ampulla recti getrennt wird. In dieser Zone befinden sich die Aftersäulen (Columnae anales) mit den dazwischenliegenden Afterbuchten (Sinus anales).
- (2) Unterhalb dieser Schicht liegt, getrennt durch die Linea mucocutanea, die Zona intermedia.
- (3) Auf diese Zone folgt die Linea anocutanea und die Zona cutanea. Die Linea anocutanea stellt die Grenze zwischen dem verhornten und unverhornten Plattenepithel dar (Gordon 1990, Cummings 1997, Moll 2000).

Die drei wichtigsten Muskeln des Analkanals sind Musculus sphincter ani internus, Musculus sphincter ani externus sowie Musculus puborectalis. Musculus sphincter ani internus, welcher unwillkürlich von den Nervi splanchnici sacrales innerviert wird, und Musculus sphincter ani externus, der willkürlich vom Nervus pudendus innerviert wird, legen sich ringförmig um das distale Ende des Analkanals. Musculus puborectalis, der den vorderen Anteil des Musculus levator ani bildet, umfasst das Rektum schlingenartig (Moll 2000) (Abb. 1).

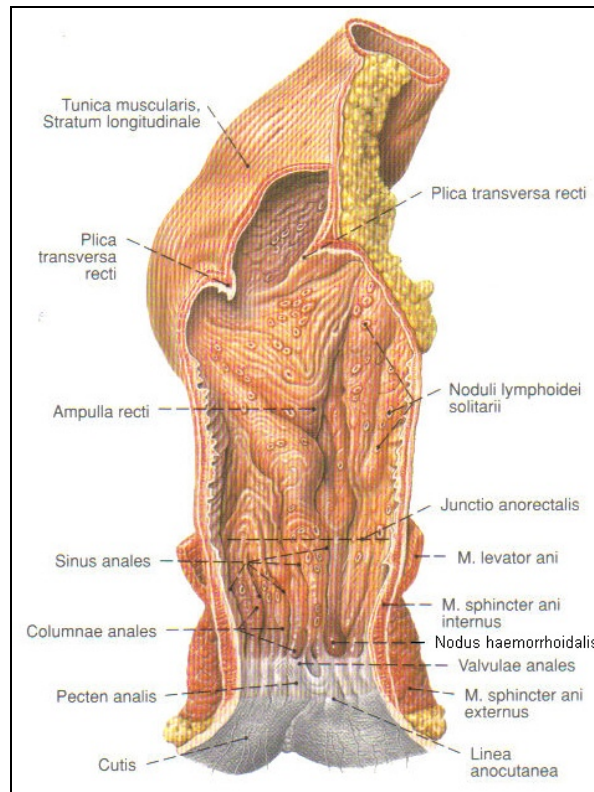


Abb. 1: Anatomie des Analkanals (Putz und Pabst 2000)

3.1.2 Blutversorgung

Die arterielle Versorgung des unteren Drittels des Analkanals wird durch die Arteria rectalis inferior und Arteria rectalis media, welche aus der Arteria pudenda interna, bzw. der Arteria iliaca interna entspringen, gewährleistet. Der obere Abschnitt wird von der Arteria rectalis superior, einem Ast der Arteria mesenterica inferior, versorgt.

Das venöse Blut der Vena rectalis superior gelangt über die Vena mesenterica inferior zur Vena portae hepatis. Das Blut der Venae rectalis mediae und inferiores fließt über die Vena iliaca interna zur Vena cava inferior (Lippert 2000, Moll 2000).

3.1.3 Lymphabfluss

Die erste Lymphknotenstation des äußeren Analkanals und des Analrandes liegt in den Leistenlymphknoten (Cummings 1997). Die Lymphe des inneren Anteils wird dann weiter nach abdominal in die paraaortalen Lymphknoten transportiert. Die Lymphe der lateralen Anteile werden zu den Lymphknoten im Paraproktium und über verschiedene Lymphknoten an unterschiedlichen Arterien schließlich zu den retroperitonealen Lymphknoten abtransportiert (Gordon 1990, Lippert 2000, Grabenbauer 2004).

3.2 Epidemiologie, Risikofaktoren und Präkanzerosen

3.2.1 Epidemiologie

Das Analkanalkarzinom ist eine seltene Erkrankung. Sein Anteil an allen kolorektalen Karzinomen beträgt 1,5 % (Nigro et al. 1983, Jakate und Saclarides 1993, Grabenbauer 2004). Über die Inzidenz in Deutschland liegen keine Daten vor, da der Tumor in Statistiken unter Darmtumoren subsummiert wird. Insgesamt nimmt die Häufigkeit jedoch in den westlichen Industrieländern innerhalb der letzten Jahrzehnte zu (Maggard et al. 2003, Johnson et al. 2004). Die Inzidenz liegt derzeit bei 0,8/100.000 Männer und bei 1,2/100.000 Frauen (www.onkodin.de).

Die früher zu beobachtende Bevorzugung des weiblichen Geschlechts hat sich in der letzten Dekade zu einem ausgeglichenen Geschlechtsverhältnis gewandelt (Jakate und Saclarides 1993, Melbye et al. 1994, Cummings 1997, Johnson et al. 2004, Jeffreys et al. 2006).

Mit steigendem Alter nimmt die Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr zu (Cummings 1997). Nach dem 85. Lebensjahr beträgt die Inzidenz 4,7/100.000 Einwohner (Grabenbauer 2004, Johnson et al. 2004).

85 % der Analkarzinome sind im Analkanal lokalisiert, die übrigen 15 % der Analkarzinome liegen am Analrand (Trog und Wendt 1998). Der Altersgipfel für Analkarzinome liegt bei 54 - 68 Jahren. Jedoch zeigt sich, dass auch zunehmend jüngere Männer (unter 45 Jahren) und ältere Frauen erkranken (Cummings 1997). Das Risiko für ein Analkarzinom nimmt ab dem 30. Lebensjahr zu (Klas et al. 1999, Grabenbauer 2004, www.onkodin.de).

3.2.2 Risikofaktoren

Es wird diskutiert, ob chronisch entzündliche Darmerkrankungen, wie zum Beispiel der Morbus Crohn oder die Colitis ulcerosa, das Risiko eines Analkarzinoms erhöhen (Tarazi und Nelson 1994).

Eine maligne Neubildung im Analbereich tritt häufig in Verbindung mit benignen Erkrankungen wie Hämorrhoiden, Fissuren, Fisteln, Condylomen und Abszessen auf (Lorenz et al. 1991, Wilmanns et al. 1994, Cummings 1997, Frisch et al. 2000). Jedoch sind diese Krankheitsbilder nicht prädisponierend für Analkarzinome, sondern die Symptome dieser Erkrankungen repräsentieren bei einigen Patienten ein unentdecktes Karzinom (Frisch et al. 1994, Cummings 1997, Byars et al. 2001, Grabenbauer 2004).

Als weitere mögliche Risikofaktoren werden genannt: Rauchen, Übergewicht, Alkoholabusus, chronische Lungenerkrankungen, mechanische Beanspruchung des Analkanals, Bestrahlungen im Analbereich, mehr als 10 Geschlechtspartner sowie Gonorrhoe. Des Weiteren sind die langfristige Einnahme von Kortikosteroiden sowie Organtransplantationen, insbesondere die Nierentransplantation, und die damit verbundene Immunschwäche zu nennen (Daling et al. 1992, Ogunbiyi et al. 1994, Arends et al. 1997, Sillman et al. 1997, Frisch et al. 1999, Mai et al. 2002, Maggert et al. 2003, Grabenbauer 2004).

Die ursächliche Rolle des chronischen Immundefektes im Rahmen einer HIV-Infektion für das Entstehen eines Analkarzinoms bleibt unklar, da meist gleichzeitig eine Humane Papilloma Virusinfektion vorliegt (Gordon 1990, Lorenz et al. 1991, Chadha et al. 1994, Holland und Swift 1994, Melbye et al. 1994, Rabkin 1994, Williams und Talbot 1994, Wilmanns et al. 1994, Heino et al. 1995, Cummings 1997, Klas et al. 1999, Carter et al. 2001, Goldstone et al. 2001, Kim et al. 2001, Place et al. 2001).

Auch maligne hämatologische Systemerkrankungen führen zu einem erhöhten Risiko für eine maligne Erkrankung im Analbereich (Frisch et al. 1994, Grabenbauer 2004).

Bei Patientinnen sind Risikofaktoren wie eine Infektion mit Chlamydien, Herpes-simplex-1-Viren, Humanen Papilloma Viren Typ 16 und das Vorhandensein von malignen Erkrankungen der Zervix, der Vagina oder Vulva zu nennen (Higgins et al. 1991, Sillman und Sedlis 1991, Frisch et al. 1994, Heino et al. 1995, Cummings 1997, Carter et al. 2001, Youk et al. 2001, Grabenbauer 2004, Cotter et al. 2006).

Männer mit Kondylomata, Syphilis oder Hepatitis B sowie homosexuelle Männer haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko an Analkarzinomen zu erkranken (Jakate und Saclarides 1993, Frisch et al. 1997, Frisch et al. 2000, Goldstone et al. 2001, Grabenbauer 2004).

3.2.3 Präkanzerosen

Die adenomatösen Polypen können in Form von tubulären, villösen oder tubulovillösen **Adenomen** auftreten. Besonders häufig sind sie im oberen Analkanal und Kolorektum lokalisiert. Die maligne Potenz der tubulären Adenome steigt mit zunehmender Größe (Noffsinger et al. 1992, Scurry und Wells 1992, Wilmanns et al. 1994, Dietel et al. 1995, Ryan et al. 2000).

Beim **Morbus Bowen** handelt es sich um multiple, derbe, makulo-papulöse oder kondylomartige, gutartige Hautveränderungen mit meist unregelmäßiger Umrandung (Ryan et al. 2000). Die Läsionen sind 1,5 bis mehrere Zentimeter groß, von brauner bis braunroter Farbe und nässender, samtiger Oberfläche. In etwa einem Drittel der Fälle dehnen sich diese Läsionen in Richtung des Afters aus. Histologisch zeigt sich ein sehr unruhiges Bild mit hochgradigen Dysplasien der Epidermis, welche bis zum Carcinoma in situ führen können. Primär zeigt sich kein invasives Wachstum. Dies ist aber im weiteren Verlauf möglich. Die Therapie der Wahl ist die lokale Exzision. Bei einem invasiven Wachstum behandelt man den Morbus Bowen wie ein Plattenepithelkarzinom mit Radiotherapie (Gordon 1990, Fenger 1991, Wilmanns et al. 1994, Dietel et al. 1995).

Bei der **Leukoplakie** handelt es sich um ein verdicktes, entzündlich verändertes Plattenepithel mit herdförmigen Dysplasien. Es tritt besonders gehäuft bei prolabierenden Hämorrhoiden auf. Es liegt meist proximal der Linea dentata im Bereich der Transitionalzone und der Übergang in ein Plattenepithelkarzinom ist möglich (Gordon 1990, Fenger 1991, Dietel et al. 1995).

Das **Condylomata acuminata** stellt keine Präkanzerose des Analkanalkarzinoms dar, sondern ist eine häufige Begleiterkrankung bei Patienten mit einem solchen Karzinom. Es zeigt sich als vereinzelte, kleine, weißliche Knötchen oder auch als ausgedehnter Rasen. Die sogenannten Feig- oder Feuchtwarzen werden durch die humanen Papilloma Viren Typ 6 und 11 (selten auch Typ 16, 18, 31, 33, 42, 43, 44) hervorgerufen (Noffsinger et al. 1992, Frisch et al. 1994, Ogunbiyi et al. 1994, Wilmanns et al. 1994). Diese Erkrankung ist meist genitoanal lokalisiert, wird durch Geschlechtsverkehr übertragen und tritt oft bei Patienten mit einer HIV-Infektion auf (Scurry und Wells 1992, Cummings 1997).

3.3 Histologie und Klassifikation

3.3.1 Histologische Klassifikation

Karzinome, die über oder exakt an der Linea dentata, in der Zona columnaris oder Zona anocutanea liegen, werden als Analkanalkarzinome bezeichnet. Bösartige Tumoren unterhalb dieser Linie, zum Beispiel das hochmaligne anorektale Melanom, sind Analrandkarzinome und werden als Hauttumoren klassifiziert (Brady et al. 1995, Thibault et al. 1995, Thibault et al. 1997, Jeffreys et al. 2006).

Für die histologische Klassifizierung eines Tumors wird eine Biopsie entnommen (Cummings 1997).

Tabelle 1 gibt die wichtigsten histologischen Formen, die bei Tumoren des Analkanals und des Analrandes auftreten, wieder.

Das häufigste Analkanalkarzinom ist das **Plattenepithelkarzinom** (Buchmann 1994, Cummings 1997). Etwa drei Viertel der Plattenepithelkarzinome gehen vom Übergangsepithel proximal der Linea dentata und ein Viertel distal dieser Linie aus. Das Plattenepithelkarzinom macht etwa 80 % aller Analkanalkarzinome aus (Trog und Wendt 1998). Dabei handelt es sich in 70 % der Fälle um großzellige, verhornende oder nicht verhornende Karzinome und in 30 % der Fälle um den basaloiden Subtyp (Cummings 1997). Das basaloide Karzinom tritt bei Frauen häufiger auf aber es weist bei Männern einen höheren Differenzierungsgrad auf (Dietel et al. 1995, Cummings 1997, Grabenbauer 2004).

60 % der Plattenepithelkarzinome weisen ein schüsselförmig exulzierendes Wachstum, 20 % ein plaqueartig infiltrierendes sowie je 10 % ein noduläres bzw. polypöses Wachstum auf (Buchmann 1994, Grabenbauer 2004).

30 - 43 % der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom weisen zum Diagnosezeitpunkt bereits pelvine, 15 - 36 % inguinale Lymphknotenmetastasen und 10 % Lungen- oder Lebermetastasen auf (Gordon 1990).

Mit einem prozentualen Anteil von 10 % kommen **Adenokarzinome** relativ selten vor (Tarazi und Nelson 1994, Trog und Wendt 1998). Diese Karzinome werden wie Rektumkarzinome klassifiziert und therapiert (Basik et al. 1995, Anthony et al. 1997, Grabenbauer 2004).

Das **Basalzellkarzinom** des Analrandes, welches etwa 0,2 % aller anorektalen Karzinome ausmacht, infiltriert häufig die Haut. Es neigt zu Exulzerationen, metastasiert jedoch selten und wird auch kloakogenes Karzinom genannt (Gordon 1990, Grabenbauer 2004). Das Basalzellkarzinom betrifft häufiger Männer, besonders in der 6. Lebensdekade (Gordon 1990).

Das **undifferenzierte Karzinom** ist mit dem kleinzelligen Lungenkarzinom vergleichbar. Es ist neuroendokriner Genese, weist ein hohes Risiko für Fernmetastasen auf und hat eine äußerst schlechte Prognose (Cummings 1997).

Bei den sehr seltenen **Karzinomen am Boden anorektaler Fisteln** handelt es sich meist um muzinöse Adenokarzinome. In diesem Fall ist die abdominoperianale Rektumresektion die Therapie der Wahl. Hingegen therapiert man Fisteln mit Anteilen von Plattenepithelkarzinomen zunächst mit einer Radiochemotherapie, bevor man radikal operiert (Fenger 1991).

Der **Morbus Paget** ist eine seltene Manifestationsform eines darunter liegenden Karzinoms perianaler Drüsen oder Hautanhangsgebilde. Es handelt sich um leicht erhabene, scharf umschriebene Herde, die sich zentrifugal unregelmäßig rasch wachsend ausbreiten. Diese geröteten, schuppenden, feuchten Areale treten meist bei Frauen auf und weisen eine Krustenbildung auf. Zunächst manifestiert sich diese Erkrankung durch das Auftreten stecknadelkopfgroßer Knötchen, die sich aber im weiteren Krankheitsverlauf zu blumenkohl- und hahnenkammartigen papillären Wucherungen vergrößern. Nach einem jahrelangen präinvasiven Stadium kann es zur Entwicklung eines invasiv wachsenden metastasierenden Adenokarzinoms kommen. Symptome sind Blutungen und ein starker Juckreiz (Dietel et al. 1995, Pschyrembel 1998).

Histologisch findet man neben den Pagetzellen, welche sich als neoplastische Epithelzellen darstellen und in die Epidermis einwandern, eine unterschiedlich breite Epidermis, die mit großen zytoplasmareichen Zellen durchsetzt ist (Gordon 1990, Hahn 2000).

Tab. 1: Histologische Formen in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation (Grabenbauer 2004)

	Analkanal	Analrand
Epitheliale maligne Tumoren	1) Plattenepithelkarzinom <ul style="list-style-type: none"> - verhorntes, großzelliges Ca - nicht verhornendes, großzelliges Ca - basaloïdes Ca - Mukoepidermoid-Ca 2) Adenokarzinom <ul style="list-style-type: none"> - vom Rektumtyp - der Analdrüsen - in anorektaler Fistel 3) Kleinzelliges Karzinom 4) Undifferenziertes Karzinom	1) Plattenepithelkarzinom 2) Basalzellkarzinom 3) Multiples Melanom
Nichtepitheliale maligne Tumoren	Leiomyosarkom	Morbus Bowen
Malignes Melanom	---	Extramammäre maligne Tumoren; Morbus Paget
Unklassifizierbare maligne Tumoren	---	Nichtepitheliale maligne Tumoren; unklassifizierbare maligne Tumoren

3.3.2 TNM-Klassifikation (UICC)

Primärtumor, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen werden nach der Klassifikation der Union International Contre le Cancer eingeteilt (UICC 1997):

TNM-Stadium	Definition
<hr/>	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für einen Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 2 cm oder weniger in seiner größten Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm aber kleiner als 5 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration benachbarter Organe z. B. Vagina, Urethra, Harnblase, (Befall der Sphinktermuskulatur allein wird nicht als T4 klassifiziert) *
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in perirektalen Lymphknoten
N2	Metastase(n) in inguinalen Lymphknoten einer Seite und/oder in Lymphknoten an der Arteria iliaca interna einer Seite
N3	Metastasen in perirektalen und inguinalen Lymphknoten und/oder in Lymphknoten an der Arteria iliaca beiderseits und/oder in bilateralen Leistenlymphknoten
MX	Minimalerfordernisse zur Feststellung von Fernmetastasen nicht erfüllt
M0	Kein Nachweis von Fernmetastasen
M1	Nachweis von Fernmetastasen

* Anmerkung: Direkte Infiltration der Rektumwand, der perirektalen Haut oder Subkutis oder allein der Sphinktermuskulatur wird nicht als T4 klassifiziert.

3.3.3 Stadieneinteilung und Grading

Die Tumoren werden wie folgt in **Stadien** eingeteilt (UICC 1997):

Stadium	Definition
0	Tumor ist auf die äußeren Hautschichten des Anus beschränkt (Tis, N0, M0)
I	Tumor erreicht tiefere Schichten, ist kleiner als 2 cm und erreicht nicht den Schließmuskel (T1, N0, M0)
II	Tumor erreicht tiefere Schichten, ist größer als 2 cm, erreicht nicht die umliegenden Organe oder Lymphknoten (T2/3, N0, M0)
IIIa	Tumor hat sich entweder auf die Lymphknoten in Rektumnähe oder auf die umliegenden Organe ausgebreitet (T4, N0, M0/T1 - 3, N1, M0)
IIIb	Tumor hat sich auf die Lymphknoten im Bauchraum oder der Leiste oder in der Nähe des Rektums liegende Organe und die dortigen Lymphknoten ausgebreitet (T4, N1, M0/T1 - 4, N2, M0)
IV	Befall entfernt liegender Lymphknoten im Bauchraum oder Organe in anderen Körperregionen (T1 - 4, N0 - 3, M1)

Beim **Grading** werden die Tumoren in histologische Differenzierungsgrade von 1 (hoch differenziert) bis 4 (undifferenziert) eingeteilt (Buchmann 1994, Grabenbauer 2004).

3.4 Lokale Tumorausbreitung und Metastasierung

Die meisten Karzinome im Analbereich weisen ein infiltrierendes Wachstum mit geringer Neigung zum exophytischen Wachstum wegen des Fehlens eines Intestinallumens auf. Zunächst treten kleine Ulzerationen oder Fissuren auf, die sich aber nach dem Zerfall der Mukosa zu tiefen Ulzera mit den damit verbundenen Blutungen ausweiten (Ryan et al. 2000). Es kann zu einer Penetration von malignen Zellen in Richtung der Rektumschleimhaut und/oder der perianalen Haut kommen. Bei Frauen breiten sich diese Zellen auch auf die Vagina, Harnblase und seltener auf die Vulva aus. Bei Männern werden die Prostata und Harnblase infiltriert (Cho et al. 1991). Das Eindringen in das vaginale Septum tritt häufiger auf als das in die Prostata.

Ausgedehnte Tumoren können auch das Os sacrum und Os coccygis sowie die Beckenseitenwände infiltrieren (Ryan et al. 2000).

Epidermale Karzinome breiten sich meist auf direktem und auf lymphatischem Weg aus. Das direkte Eindringen von malignen Zellen in die Sphinktermuskulatur und perianale Bindegewebslücken sowie die lymphatische Ausbreitung findet sehr früh statt. Hämatogene Metastasen sind eher selten. In welche Lymphknoten ein Karzinom metastasiert hängt von der Lokalisation des Karzinoms ab. Hochsitzende Tumoren metastasieren meist in die inferioren mesenterialen Lymphknoten, tiefsitzende Karzinome in die inguinalen. Wohingegen die dazwischenliegenden Karzinome häufig in die pelvinen Lymphknoten metastasieren (Cummings 1997, Grabenbauer 2004).

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Metastasen ist abhängig von der Größe des Tumors und nicht von der Histologie (Grabenbauer 2004).

Hämatogene Fernmetastasen anderer Primärtumoren im Analbereich sind selten (Cummings 1997).

3.5 Diagnostik

Etwa 10 % der bösartigen Analkanaltumoren werden im asymptomatischen Stadium entdeckt. Das Beschwerdebild richtet sich nach der Größe und Lokalisation des Tumors (Cummings 1997, Grabenbauer 2004). Klinisch auffällige Karzinome sind oft nodulär oder plaqueähnlich (Cummings 1997).

3.5.1 Klinische Symptome

Der perianale Blutabgang ist das häufigste Symptom und wird bei 50 % aller Patienten beobachtet (Cummings 1997). Ein weiteres Symptom sind perianale Schmerzen bei Defäkation und wird von etwa 35 % der Patienten angegeben. Stuhlunregelmäßigkeiten und inkomplette Stuhlentleerung sind ebenfalls häufig berichtete Beschwerden. Weitere Symptome können Gewichtsabnahme, Fremdkörpergefühl, Tenesmen, Stenosesymptomatik, Stuhlschmierer, Ausfluss und Pruritus aufgrund des ständigen Kontaktes mit dem Darminhalt sein. Inkontinenz und rektovaginale Fisteln sind Zeichen von Spätstadien (Boman et al. 1984, Lorenz et al. 1991, Cummings 1997, Grabenbauer 2004). Die mittlere Zeitspanne vom Symptombeginn bis zur Diagnosestellung liegt bei 5 bis 11 Monaten (Ryan et al. 2000).

3.5.2 Klinische Diagnostik und Laboruntersuchungen

Das diagnostische Verfahren beginnt mit der Inspektion und Palpation (Tanum et al. 1991, Cummings 1997). Gelingt diese infolge Schmerzhaftigkeit nicht, kann sie anlässlich einer in Vollnarkose entnommenen Biopsie durchgeführt werden (Goldman et al. 1988, Goldman et al. 1991). Dabei sollte auch der Tonus des Sphinktermuskels beurteilt werden. Zur Objektivierung der Sphinkterfunktion kann ein Defäktogramm angefertigt werden (Vordermark et al. 1999).

Die Bestimmung der Tumormarker Carcinoembryonales Antigen (CEA), Tissue Polypeptid Antigen (TPA), Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCC) und Alpha-1-Fetoprotein (AFP) zählt zu den routinemäßig angewendeten Laboruntersuchungen (Fontana et al. 1991, Tanum et al. 1992).

3.5.3 Bildgebende Verfahren

Zu den bildgebenden Verfahren zählen: Magnetresonanztomographie (MRT) des Beckens, Computertomographie (CT) des Abdomens und Beckens, Anoskopie, Sonographie und CT der Leber, Thoraxröntgenaufnahme in 2 Ebenen, Rektoskopie oder Koloskopie, Endosonographie sowie gynäkologische bzw. urologische Untersuchung (Goldman et al. 1991, Cummings 1997, Peiffert et al. 1997, Giovannini et al. 2001, Cotter et al. 2006). Ein transanorektaler Ultraschall liefert Informationen über die Eindringtiefe des Tumors in die Analwand. Auch die Erhebung des Lymphknotenstatus mittels MRT ist Teil der Diagnostik (Cummings 1997, Peiffert et al. 1997).

3.5.4 Molekularbiologische Untersuchungen

Bei der Molekulardiagnostik wird der Einbau von Virus-DNA in das Erbgut der Zellen des Analepithels untersucht (Cummings 1997). Es wurden auch Mutationen des Tumorsuppressorproteins p53 und eine Expression von c-myc beschrieben (Jakate und Saclarides 1993, Cummings 1997, Bonin et al. 1999). Eine Studie ergab, dass Patienten mit einer p53-Mutation ein schlechteres Ergebnis bei der lokalen Tumorkontrolle aufwiesen (Goldman et al. 1993, Cummings 1997, Bonin et al. 1999, Wong et al. 1999).

Bei Verdacht auf Tumorpersistenz sollte im Rahmen der posttherapeutischen pathohistologischen Diagnostik frühestens 6 Wochen nach Therapieende eine Stanzbiopsie durchgeführt werden. Es müssen mindestens 5 Biopate mit einer Gesamtlänge von mindestens 3 cm entnommen werden. Für die Bestimmung des Lymphknotenstatus müssen 12 oder mehr perirektale und 6 oder mehr inguinale Lymphknoten untersucht werden (Wade et al. 1989).

3.5.5 Prätherapeutische Untersuchungen

Vor der Radiochemotherapie wird das Blutbild, der Harnstoff und das Kreatinin bestimmt. Bei einer Therapie mit Cisplatin muss zusätzlich die Kreatininclearance bestimmt werden, da die Substanz als nephrotoxisch gilt. Soll eine Behandlung mit 5-Fluorouracil durchgeführt werden, muss die Leberfunktion anhand der Enzyme und insbesondere der Cholinesterase im Serum geprüft werden (Lüllmann und Mohr 1999, Füllgraf et al. 2004).

3.6 Therapiekonzepte

Das Therapiekonzept zur Behandlung des Analkarzinoms hat sich in den 70er und 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts geändert (Sischy et al. 1980, Nigro 1981, Nigro et al. 1983, Nigro 1984, Knecht 1990, Roed et al. 1996, Fuchshuber et al. 1997, Peiffert et al. 1997, Stafford und Martenson 1998, Damin et al. 2006).

Wichtig für die Wahl sowie die Planung der Therapie sind die Lokalisation und Tiefenausdehnung des Tumors, sowie das Vorhandensein von Fern- und Lymphknotenmetastasen. Früher stand die operative Therapie, als definitive Kolostomie oder bei kleineren Karzinomen als Exstirpation des Tumors mit möglichem Kontinenzverlust, im Vordergrund (Becker et al. 2002, Klösters und Müller 2004). Heute wird die Mehrzahl der Patienten auch bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen aber Fehlen von Fernmetastasen mit kurativem Ziel konservativ behandelt. Die Radikaloperation ist reserviert für Therapieversager oder Patienten, bei denen von vornherein keine Wiederherstellung einer bereits eingeschränkten Kontinenz durch weitgehende Zerstörung des Sphinkterapparates besteht (Buroker et al. 1977). Da auch radikale operative Eingriffe mit einer hohen Rezidivrate verknüpft sind, wird in fortgeschrittenen Tumorstadien ohne Fernmetastasen auch postoperativ eine Radio- oder Radiochemotherapie zu diskutieren sein. Bei bestehender Fernmetastasierung steht die palliative lokale meist operative Therapie zur Verbesserung der Lebensqualität und Pflege im Vordergrund (Leibel und Phillips 1998, Becker et al. 2002).

3.6.1 Operative Therapie

Bei oberflächlichen, auf die Schleimhaut begrenzten, gut differenzierten Tumoren kleiner als 2 cm, die ohne Lymphknotenmetastasen einhergehen und die Linea dentata nicht erreichen, wird eine operative Therapie (lokale Exzision) versucht (Nigro et al. 1983, Marti und Givel 1992, Grabenbauer 2004).

Die abdominoperianale Rektumexstirpation wird meist eingesetzt bei: lokal fortgeschrittenen Tumoren mit Sphinkterinfiltration, als Salvage-Therapie bei lokoregionären Rezidiven, sowie bei trotz Radiochemotherapie persistierenden Tumoren (Ellenhorn et al. 1994, Cummings 1997, Allal et al. 1999, Becker et al. 2002, Klöster und Müller 2004).

Weitere Indikationen zur Kolostomie sind hochgradig stenosierende Tumoren, komplette Inkontinenz oder an der Beckenwand fixierte Tumoren, bei denen eine R0 Resektion nicht möglich ist (Cummings 1997). Nach einer R0 Resektion ist der Tumor weder makro- noch mikroskopisch nachweisbar. Auch bei Tumorinfiltration der Nachbarorgane oder bei therapiebedingten Spätfolgen kann ein solcher chirurgischer Eingriff notwendig werden (Gerard et al. 1998, Mappes 2000, Becker et al. 2002, Sauer 2003, Klösters und Müller 2004).

3.6.2 Strahlentherapie

Als Pionier der Strahlentherapie gilt der Franzose Papillon, der seit 1971 eine Kombination aus Beckenbestrahlung mit konventionellen Kobalt⁻⁶⁰-Gammastrahlen und der lokalen Iridium⁻¹⁹²-Brachytherapie anwendete (Nigro 1984).

Durch die präoperative Bestrahlung kann ein inoperables Karzinom in ein operables umgewandelt werden. Jedoch sollte bis zu 3 Monate nach der Bestrahlung gewartet werden, bis das weitere Vorgehen festgelegt wird (Janker und Rossmann 1958, Greenall et al. 1985, Richter und Flentje 1998, Lohr und Wenz 2003).

Allgemeine Bestrahlungsplanung

Für die Bestrahlungsplanung müssen folgende Punkte abgearbeitet werden:

- (1) Definition des Behandlungszieles (prä- oder postoperativ),
- (2) Wahl der Strahlenart, der Bestrahlungstechnik und der Referenzpunkte,
- (3) Bestimmung der Zielvolumina in transversalen CT- Schnitten,
- (4) Festlegung der Lagerung und Immobilisierung des Patienten,
- (5) Festsetzung der Strahlendosis für die Zielvolumina und die Risikoorgane,
- (6) Auswahl und Optimierung der Zahl der Eintrittspforten (Felder), der Einstrahlrichtung der Felder, der Konfiguration der Felder (Größe, Abschirmblöcke) und des Dosisprofils im Feld (Keilfilter, Kompensatoren),
- (7) Berechnung der Dosisverteilung,
- (8) Simulation der Strahlenbehandlung und
- (9) die Ersteinstellung am Bestrahlungsgerät mit der dazugehörigen Dokumentation (Sauer 2003).

Zur Qualitätssicherung wird eine Dosisbestimmung am Patienten, eine regelmäßige Kontrolle der Feldeinstellungen, der konkreten Lage des Isozentrums und der Geräteparameter durchgeführt (Sack und Thesen 1998, Lohr und Wenz 2003, Sauer 2003).

Für die Bestrahlungsplanung sind folgende 6 Therapievolumina von Bedeutung (Sauer 2003):

- (1) Das Tumervolumen (GTV, gross tumor volume): Es erfasst den makroskopischen Tumor, soweit er vom Normalgewebe abzugrenzen ist. Es umfasst alle Tumorzellen.
- (2) Das klinische Zielvolumen (CTV, clinical target volume): Es umfasst alle makroskopischen Tumervolumina und die Zone vermuteter bzw. subklinischer Ausbreitung.
- (3) Das Planungszielvolumen (PTV, planning target volume): Hierbei wird um das CTV zusätzlich ein Sicherheitssaum gezogen. Dadurch werden die physikalischen, technischen und medizinischen Unsicherheiten eingeschlossen.
- (4) Das behandelte Volumen (treated volume): Es wird durch eine Isodose begrenzt, die das PTV umschließt. Dieses Volumen ergibt sich bei Optimierung der Bestrahlungstechnik am Planungsrechner.
- (5) Das bestrahlte Volumen (irradiated volume): Es wird von der Isodosenfläche umfasst, die gerade noch als relevant hinsichtlich der Strahlenreaktion von Normalgewebe anzusehen ist. Die dort wirksame Dosis wird entweder als absolut oder relativ, bezogen auf die Zielvolumendosis, angegeben.
- (6) Die Risikoorgane (organs of risk)

Bestrahlungsplanung

Die Zielvolumina beim Analkarzinom sind der Analkanal, die Perianalregion, das distale Rektum sowie die perirektalen, präsakralen, internen iliakalen und inguinalen Lymphknotenstationen. Heute wird die Bestrahlungsplanung immer auf der Basis einer Computertomographie in Bestrahlungsposition durchgeführt.

Bestrahlungsanlagen, Bestrahlungstechniken

Der Primärtumor und die Beckenlymphknoten werden durchweg in isozentrischer 3- oder 4-Felder- Technik bestrahlt. Abschirmblöcke entsprechen der Lage der Lymphknotenketten und dem Zielvolumen erster Ordnung und schonen gesundes Gewebe. Zur Schonung der Vulva kann der Zentralstrahl um 5 - 10° von vorn - oben nach hinten - unten gekippt werden (Sack und Thesen 1998).

Bei den Leisten erlaubt die Technik der ventrodorsalen Gegenfelder das nahtlose Einbeziehen der Leisten im Zielvolumen zweiter Ordnung (Janker und Rossmann 1958, Leibel und Phillips 1998, Lohr und Wenz 2003).

Keilfilter, Feldgrenzen, Dosierungsplan

Das Zielvolumen erster Ordnung schließt die Region des Primärtumors mit einem 2 - 3 cm großen Sicherheitsabstand, das der zweiten Ordnung das Becken und das Zielvolumen dritter Ordnung die Leisten ein.

Die Grenze des anterioren Beckenfeldes liegt 2 cm vor dem Primärtumor bzw. an den inguinalen Lymphknoten plus 1 cm vor der Symphysenkante. Das posteriore Beckenfeld befindet sich in der Mitte des Os sacrum. Das superiore Leistenfeld liegt 3 cm kranial des Leistenbandes, das laterale an der Grenze zwischen dem mittleren zum lateralen Leistendrittel und das kaudale Leistenfeld etwa 5 cm kaudal des Leistenbandes. Das mediale Leistenfeld wird an das Beckenfeld angepasst. Das tiefe Feld wird nach dem Computertomographie- oder Sonographiebefund festgelegt und liegt etwa 3 cm tief (Leibel und Phillips 1998, Sack und Thesen 1998, Lohr und Wenz 2003).

Der Dosierungsplan sieht häufig eine Bestrahlung des Beckens mit einer Gesamtdosis von 45 Gy über 5 Wochen oder 30,6 Gy über 3,5 Wochen mit einer täglichen Maximaldosis von 1,8 Gy vor. Danach wird zusätzlich die lokale Dosis (Boost) auf 50,4 Gy bei alleiniger Bestrahlung des Beckens oder auf bis zu 54 Gy bei Bestrahlung des Beckens und der Leisten erhöht. Sind die Leisten mitbefallen, kann die Boostdosis bei bis zu 23,4 Gy liegen. Befallene Lymphknoten werden meist kumulativ mit 55 - 60 Gy bestrahlt (Löhnert et al. 1998).

Der Primärtumor wird mit einer Boostdosis von 10 - 20 Gy in 1 - 2 Wochen mit einer Einzeldosis von 2 Gy bestrahlt. Diese Bestrahlung wird mit ultraharten Röntgenstrahlen häufig in feldverkleinernder Technik interstitiell oder perkutan durchgeführt. Jedoch erhöht die interstitielle Boostbestrahlung das Risiko lokaler Nekrosen sowie anderer Nebenwirkungen. Um dieses Risiko zu senken, kombiniert man die interstitielle Therapie mit einer externen Bestrahlung. Somit wird bei gleicher Dosis auf den Tumor das umgebende Normalgewebe entlastet.

Kleinere Tumoren werden mit einer Gesamtdosis von 55 - 60 Gy und größere Tumoren mit einer Gesamtdosis von 60 - 65 Gy bestrahlt (Cummings 1997, Grabenbauer 2004).

3.6.3 Radiochemotherapie

Bei der Radiochemotherapie des Analkanalkarzinoms sind verschiedene Zytostatika gebräuchlich.

5-Fluorouracil (5-FU) ist ein Pyrimidinantagonist und dient der Radiosensibilisierung. Durch die Kombination mit Leukovorin kann eine Wirkungsverstärkung erreicht werden (Byfield et al. 1982, Fülgraff et al. 2004). Zu den Kontraindikationen für eine Therapie mit 5-FU zählen: vorausgegangene maligne Erkrankung und deren Behandlung mit einer Radiochemotherapie, reduzierter Allgemeinzustand, Leberzirrhose, schwere koronare Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris, insulinabhängiger Diabetes mellitus, Gesamtbilirubin von über 2 mg/dl, Kreatinin-Konzentration von mehr als 1,5 mg/dl, Gesamtleukozytenzahl unter 4000/ml sowie Tumorperforation nach außen mit der Ausbildung einer septischen Tumorköhle (Akhtar et al. 1993, Meyer et al. 1997). Trifft eine dieser Kontraindikationen auf einen Patienten zu, sollte eine Therapie mit Nifedipin erwogen werden (Etienne et al. 1992).

Eine weitere wichtige Substanz ist Mitomycin C. Mitomycin C (MMC) besitzt 3 chemisch-reaktive Gruppen, die an der zytotoxischen Wirkung beteiligt sind. Mitomycin C führt zu einer sequenzspezifischen Mono- und bifunktionellen DNA-Alkylierung. Die zytotoxische Wirkung von Mitomycin C ist bei hypoxischen Zellen ausgeprägter als unter aeroben Bedingungen (Fülgraff et al. 2004).

Cisplatin und Carboplatin gehören zu den Stickstofflost-Derivaten und werden weniger häufig eingesetzt.

FUMI-Chemotherapie

Bei dieser Form der Chemotherapie werden 5-Fluorouracil und Mitomycin C verabreicht. An den ersten vier Tagen werden 1000 mg/m^2 Körperoberfläche 5-Fluorouracil als Dauerinfusion oder 750 mg/m^2 an fünf Tagen verabreicht (Lokich 1985, Grabenbauer et al. 1993). $10 - 15 \text{ mg/m}^2$ Mitomycin C als Bolus werden am ersten Therapietag intravenös gespritzt. Eine Wiederholung dieses Protokolls erfolgt ab dem 29. Behandlungstag. Diese Kombination weist eine erhöhte Frühtoxizität auf (Schmoll et al. 1992, Fuchshuber et al. 1997, Grabenbauer und Sauer 2002). (Abb. 2)

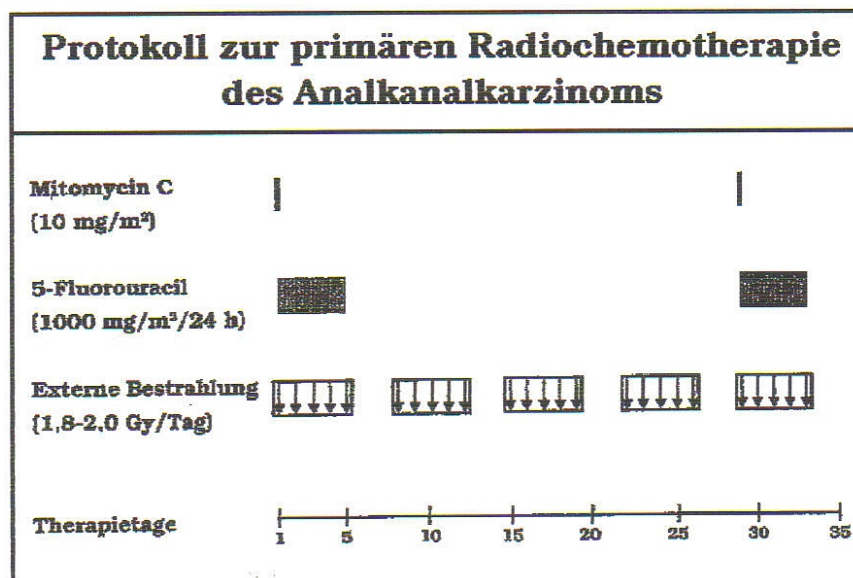


Abb. 2: Protokoll zur primären Radiochemotherapie FUMI (www.onkodin.de)

Cisplatin/5-Fluorouracil-Chemotherapie

Bei diesem Protokoll verabreicht man $75 - 100 \text{ mg/m}^2$ Körperoberfläche Cisplatin am ersten Tag und 1000 mg/m^2 Körperoberfläche 5-Fluorouracil an Tag eins bis fünf. Die Wiederholung dieser Prozedur erfolgt am 29. Tag der Therapie (Fuchshuber et al. 1997).

Ist die Voraussetzung für die Cisplatin Therapie, eine normale Nierenfunktion, nicht gegeben, sollte diese durch das weniger nephrotoxische Carboplatin ersetzt werden. Carboplatin wird mit 300 mg/m^2 Körperoberfläche an Tag 1 verabreicht.

Ist weder eine Therapie mit Cisplatin noch mit Carboplatin möglich, so muss auf Mitomycin C zurückgegriffen werden (Faivre et al. 1999). Jedoch ist eine Anwendung von Mitomycin C nur möglich, wenn Mitomycin C früher noch nie gegeben wurde oder die Therapie länger als ein Jahr zurückliegt und die spezifischen Kontraindikationen (Einschränkungen der pulmonalen Leistungsfähigkeit) berücksichtigt werden (Schmoll et al. 1992, Richter und Flentje 1998, Weber et al. 2001).

Eine kombinierte Radiochemotherapie ist bei Patienten mit einer HIV-Infektion indiziert, wenn sie einen guten Allgemeinzustand und nur wenige opportunistische Infektionen aufweisen (Chadha et al. 1994, Williams und Talbot 1994, Höcht et al. 1997, Kim et al. 2001). HIV Patienten tolerieren eine Radiochemotherapie schlechter und weisen häufiger akute Toxizitäten auf (Holland und Swift 1994). Daher sollten die Dosen der Medikamente und der Bestrahlung individuell dem Immunsystem des Patienten angepasst werden (Holland und Swift 1994). Eine antiretrovirale Therapie vor der kombinierten Radiochemotherapie verbessert zusätzlich das Gesamtüberleben (Place et al. 2001).

3.6.4 Nebenwirkungen der Radiochemotherapie

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen: anorektale Dysfunktion, perianale Dermatitis, Dyspareunie, schwere und schmerzhaftes Fibrosen, Zystitis, Mukositis, Konjunktivitis, Kolpitis, persistierende Leukopenie, Thrombopenie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Alopezie, Neurotoxizität, Angina pectoris, Myokardischämie sowie Allergien (Cummings et al. 1984, Cummings 1997, Trog und Wendt 1998, Grabenbauer 2004).

Schwere Nebenwirkungen, wie Stenosen, Ulzerationen, Fisteln, Stuhlinkontinenz und Nekrosen, treten bei etwa 10 - 20 % der Patienten auf (Cummings et al. 1984, Seeber und Schütte 1993, Martenson et al. 1996, Bartelink et al. 1997, Cummings 1997, Trog und Wendt 1998, Kapp et al. 2001).

Die akuten Toxizitäten treten etwa 2 bis 8 Wochen nach Therapiebeginn auf. Sie können sich darstellen in Form von Enteritis, Dermatitis der perianalen Haut und, sofern nur über Gegenfelder bestrahlt wurde, Dermatitis der gesamten Dammregion (Trog und Wendt 1998). In Einzelfällen treten auch hämatologische Nebenwirkungen wie Neutropenie und Sepsis auf (Grabenbauer 2004).

Tritt nach dem ersten Chemotherapiekurs eine Grad-4-Toxizität auf, reduziert man die Dosis des Mitomycin C auf 50 % der Normaldosis und bei über 80-jährigen Patienten die Mitomycin C und 5-Fluorouracil Dosis auf 75 % der Normaldosis (Grabenbauer und Sauer 2002, Grabenbauer 2004).

Zu den Spättoxizitäten zählen Proktitis, rektale Blutungen, Diarrhö und chronische Schmerzen, z.B. im Becken, die durch Mikrofrakturen im Kreuzbein hervorgerufen werden (Trog und Wendt 1998). Diese Nebenwirkungen treten etwa ein Jahr nach der Therapie, für eine Dauer von ein bis zwei Jahren auf (Peiffert et al. 1997, Grabenbauer 2004).

Das Risiko für das Auftreten dieser Spätfolgen ist abhängig von der Bestrahlungsdosis und steigt nach einer Gesamtdosis von über 60 Gy an. Die kritische Gesamtdosis für das Auftreten von Grad-2-Nebenwirkungen liegt bei 56 - 60 Gy und die Gesamtdosis für Grad-3-Nebenwirkungen bei 68 - 70 Gy (Grabenbauer 2004).

Durch die Bestrahlung in der 4-Felder-Technik reduziert man die Häufigkeit der schweren chronischen Diarrhö. Zur Teilentlastung der Harnblase bestrahlt man mit der Konformations- und der Box-Technik. Die tägliche Einzeldosis sollte bei maximal 2 Gy, im Zielvolumen zweiter Ordnung bei maximal 1,8 Gy liegen, um das Risiko für das Auftreten von Spättoxizitäten zu senken (Cummings 1997).

3.7 Prognose

Die Prognose des Analkanalkarzinoms hängt von folgenden Faktoren ab (Goldman et al. 1987, Cummings 1990, Cummings 1997, Grabenbauer 2004):

- Stadium des Primärtumors,
- Lymphknotenbefall (besonders Lymphknoten außerhalb des Beckens),
- Geschlecht,
- Tiefenausdehnung,
- Größe und Lokalisation des Tumors,
- Differenzierungsgrad und
- Histologie.

Neben diesen prognostischen Faktoren kann man auch das Vorliegen von Hautulzerationen und die DNA-Ploidie in die Bestimmung der Prognose einbeziehen (Golden und Horsley 1976). Je weniger ein Tumor differenziert ist, desto schlechter ist die Prognose (Golden und Horsley 1976). Die 5-Jahres-Überlebensrate eines gut differenzierten Tumors liegt bei 75 %, wohingegen die 5-Jahres-Überlebensrate eines wenig differenzierten Tumors nur noch 24 % beträgt (Becker et al. 2002, Grabenbauer 2004).

Charakteristisch für das Analkanalkarzinom ist ein aggressives lokales Wachstum. Jedoch ist die Prognose umso besser, je weiter distal der Tumor von der Linea dentata entfernt ist. Prognostisch günstig sind außerdem kleine, exophytisch wachsende Tumoren im Vergleich zu großen, infiltrativ wachsenden Tumoren.

Eine extrem schlechte Prognose haben kleinzellige und basaloide Karzinome. Adenokarzinome verhalten sich, je nach Stadium, ähnlich dem Rektumkarzinom und weisen nach einer R0-Resektion ein medianes Überleben von 29 Monaten und eine 5-Jahres-Überlebenszeit von 5 - 17 % auf (www.onkodin.de). Das Plattenepithelkarzinom hat eine 5-Jahres-Überlebensrate von 50 %, eine lokale Kontrolle bei alleiniger abdominoperinealer Resektion von 60 % und ein Anus praeter freies Überleben von 57 %. Etwa 30 % der Patienten sterben an den Fernmetastasen (Grabenbauer 2004). Die mediane Überlebenszeit nach der Diagnose von extrapelvinen Metastasen liegt bei 8 - 12 Monaten (Cummings 1997).

3.8 Nachsorge

Ziel der Nachsorge ist es, Rezidive möglichst früh zu diagnostizieren und ggf. einer Salvage-Operation zu unterziehen. Die erste proktoskopische Kontrolle sollte frühestens 6 bis 8 Wochen nach dem Ende der Radiochemotherapie stattfinden. In den ersten zwei Jahren nach der Therapie sollte die proktoskopische Untersuchung vierteljährlich und in den darauf folgenden Jahren alle 6 Monate durchgeführt werden (Seeber und Schütte 1993, Grabenbauer 2004).

Die Nachsorge sollte nach folgendem Plan durchgeführt werden (Tab. 2):

Tab. 2: Nachsorgeplan (www.onkodin.de)

	6 Wochen	3 Monate	6 Monate	9 Monate	12 Monate	18 Monate	24 Monate	36 Monate	48 Monate	60 Monate
Anamnese, körperliche Untersuchung		+	+	+	+	+	+	+	+	+
Abdomen- Sonographie			+		+	+	+	+	+	+
Röntgen- Thorax in 2 Ebenen					+			+		+
Proktoskopie/ Endosono	+	+	+	+	+	+	+			
MRT/CT Becken			+		+	+	+			

Zu jeder Nachsorgeuntersuchung zählt auch die Bestimmung der Tumormarker (Buchmann 1994). Waren die Tumormarker CEA oder SCC initial erhöht, können sie in der Nachsorge zur Erkennung von Fernmetastasen oder lokoregionären Rezidiven eingesetzt werden.

3.9 Rezidive und ihre Therapie

Lokoregionäre Rezidive treten meist in den ersten zwei bis vier Jahren nach der Therapie auf (Buchmann 1994).

Tumoren mit einer Größe von über 4 - 5 cm, Lymphknotenmetastasen und eine Behandlungspause von mehr als 5 Wochen gelten als Risikofaktoren für das Auftreten von Rezidiven. Die meisten durch Analkanalkarzinome bedingten Todesfälle sind auf lokale Rezidive im Becken und in der Perianalregion zurückzuführen (Cummings 1997, Sauer 2003).

Nach einer primären Radiochemotherapie kann man eine abdominoperineale Rektumexstirpation als Salvage-Therapie durchführen, die hohe Heilungschancen bei lokaler Tumorpersistenz verspricht. Bei einem lokalen Rezidiv und der Inoperabilität des Tumors kann die Stenose mit einer Laserbehandlung oder Kryochirurgie behandelt werden (Cummings 1997). Liegt ein Rezidiv ohne Fernmetastasen vor, so saniert man dieses chirurgisch, wohingegen man ein Rezidiv mit symptomatischen ossären oder zentralnervösen Metastasen mit einer externen Radiotherapie behandelt (Grabenbauer 2004).

Die Radiochemotherapie ist bei der Behandlung eines Rezidives mit lokoregionären Lymphknotenmetastasen außerhalb des initialen Behandlungsfeldes die Therapie der Wahl. Bei irresektablen Rezidiven bleibt oft nur die Entlastungskolostomie und eine anschließende palliative Therapie (Wilmanns et al. 1994).

Jedoch kommt es bei vielen Patienten zur Inkontinenz, welche eine Stomaanlage notwendig macht und unabhängig von der primären Therapie und dem Vorliegen von Metastasen durchgeführt wird (Grabenbauer 2004).

4 Eigene Patienten

4.1 Allgemeine Datenerhebung

Die retrospektive Datenerhebung umfasst 70 Patienten, die im Zeitraum vom 1. Januar 1992 bis zum 31. Dezember 2004 an einem Analkanalkarzinom erkrankten und sich zur Bestrahlung in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena vorstellten.

Die Anamnese und der Untersuchungsstatus der Patienten wurden aus den Poliklinik- und/oder den stationären Krankenakten herausgearbeitet und in einer SPSS-Datentabelle mit vorbereiteter Kodierung festgehalten.

Der erste Datenbogen umfasst die Dokumentation:

- des Patientenalters
- des Geschlechtes
- gastrointestinaler und sonstiger Begleiterkrankungen
- maligner Vorerkrankungen

Der zweite Bogen erfasst die Daten zum Analkanalkarzinom und dessen Therapie:

- Symptome und Risikofaktoren
- durchgeführte Untersuchungen
- Einteilung der Tumoren nach TNM- Klassifikation und prognostischen Stadien
- Auftreten von lokoregionären Rezidiven und/ oder Fernmetastasen
- Art und Zeitpunkt durchgeführter Operationen
- Art und Zeitpunkt durchgeführter Chemotherapien
- Einzel- und Gesamtdosen der Bestrahlung
- Nebenwirkungen der Therapie

4.2 Patienten, Material und Methoden

55 der 70 untersuchten Patienten der vorliegenden retrospektiven Studie waren weiblichen und 15 männlichen Geschlechts. Neben der Anamnese und der klinischen Untersuchung, welche die digital-rektale Untersuchung (DRU) einschließt, wurden die Patienten sowohl einer gynäkologischen bzw. urologischen Untersuchung, als auch einem Nierenfunktionstest mit Bestimmung der Clearance unterzogen.

Für die Festlegung des Bestrahlungsvolumens, der Einzel- und Gesamtdosen der Bestrahlung sowie der Möglichkeit einer gleichzeitigen Chemotherapie waren der Allgemeinzustand des Patienten, eine frühere Bestrahlungs- und/oder Chemotherapie mit den verabreichten Dosen und Zytostatika sowie das histologisch gesicherte Stadium und die Ausbreitung des Karzinoms wichtig. Hierzu wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: Endosonographie, Koloskopie, Sigmoidoskopie, Sonographie der Lymphknoten, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) und Röntgen-Thorax.

Für die Bestrahlungsplanung wurde vor Beginn der Bestrahlung eine Planungs-Computertomographie durchgeführt. Anhand dieser Computertomographie wurden die Dosen, das Bestrahlungsvolumen, das Isozentrum und die Einstellungen der Bestrahlungsgeräte berechnet.

Wird ein Patient in Bauchlage bestrahlt, liegt er in der Dünndarmfalle, die Stirn ruht auf den Unterarmen und die Beine sind fixiert, wobei sich unter den Unterschenkeln eine Knierolle befindet. Dadurch wird das bestrahlte Dünndarmvolumen reduziert. Die Rückenlage, bei der die Fersen zusammen und die Knie in leichter Außenrotation liegen, ist weniger günstig. Die Arme sind auf der Brust verschränkt. Ansonsten gibt es im Vorgehen keine Unterschiede zur Bauchlage.

Während der Therapie wurden mehrere Zwischenbefunde erhoben, bei denen der Zustand des Patienten, das Auftreten von Nebenwirkungen sowie der lokale Befund beurteilt wurden. Nach der Therapie musste die Nachsorge des Patienten festgelegt werden. Zum einen ließen sich die Patienten in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie Jena, heimatnah bei einem Arzt ihrer Wahl oder in der Klinik der Vorbehandlung nachbehandeln. Daraus ergeben sich auch die unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiträume in den Patientenakten der Universitätsklinik Jena. Die Nachbeobachtungszeit am Jenaer Klinikum betrug 1 bis 166 Monate (Mittelwert 66,1 Monate).

4.3 Statistische Analyse

Zur statistischen Auswertung der erhobenen Patientendaten wurde das Programm SPSS 14.0 für Windows XP verwendet.

Bei quantitativen Analysen wurden in erster Linie Häufigkeiten und Kreuztabellen verwendet. Für signifikante Zusammenhänge wurde ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ und für hochsignifikante Zusammenhänge ein Wert von $p \leq 0,01$ festgelegt.

Der **Chi-Quadrat-Test** prüft Häufigkeitsunterschiede bei kategorialen Variablen auf Signifikanz. Kategoriale Variablen sind Testvariablen mit einer begrenzten Anzahl von aussagekräftigen Merkmalsausprägungen. Es wird getestet, ob ein gefundener Unterschied zwischen den beobachteten Häufigkeiten einzelner Kategorien signifikant - d. h. die Fehlerwahrscheinlichkeit $p < 0,05$ - ist (Wirtz 2002, Cann 2004).

Der **Mann-Whitney-Test** (U-Test) ist ein nichtparametrischer (verteilungsunabhängiger) Signifikanztest zur Prüfung der Hypothese, dass zwei unabhängige Stichproben aus derselben Grundgesamtheit stammen. Er setzt das Vorhandensein ordinalskalierten Daten, die eine Reihenfolge bilden, voraus. Es wird angegeben, wie viele Werte der ersten Stichprobe insgesamt jedem einzelnen Wert der Vergleichsstichprobe vorausgehen. Geprüft wird dabei auf Unterschiede der zentralen Tendenz. Die Unterschiede sind signifikant, wenn $p \leq 0,05$ ist (Wirtz 2002, Cann 2004).

Der **Kruskal-Wallis-Test** (H-Test) ist ebenfalls ein nichtparametrischer Test zur Prüfung der Signifikanz mehrerer unabhängiger Stichproben hinsichtlich ihrer zentralen Tendenz, durch den festgestellt wird, ob die Stichproben aus derselben Grundgesamtheit stammen oder lediglich zufällig voneinander abweichen. Voraussetzung sind auch bei diesem Test ordinalskalierte Variablen. Die Daten aller k Stichproben werden in eine Rangordnung gebracht und die Rangplätze der einzelnen Stichproben verglichen. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt (Wirtz 2002, Cann 2004).

Hauptzielkriterium dieser Arbeit ist die Betrachtung des Auftretens von lokalen oder regionären Rezidiven oder Fernmetastasen (tumorfrees Überleben) und die des Auftretens eines lokoregionären Rezidives (lokal tumorfrees Überleben).

Die Untersuchung der Überlebenszeit der untersuchten Patienten, gemessen vom Therapiebeginn bis zum Eintritt des Todes bzw. bis zum Austritt des Patienten aus der Untersuchung aus anderen Gründen (Zensierung) war nicht möglich, da die genaue Todesursache der verstorbenen Patienten nicht bekannt ist.

Untersucht werden in dieser Arbeit auch die verschiedenen Therapiemethoden und Prognosen des Primär- und des Rezidivtumors.

Die Berechnung des tumorfreien Überlebens bzw. des lokal tumorfreien Überlebens erfolgt durch die Methode nach Kaplan und Meier. Mit Hilfe der **Überlebenszeitanalyse nach Kaplan und Meier** lässt sich die Wahrscheinlichkeit berechnen, mit der ein Ereignis bis zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt. Dieses ist auch möglich, wenn nicht alle Patienten identische Beobachtungszeiträume haben. Die Kaplan-Meier-Kurve ist hilfreich zum Ablesen spezifischer Überlebensraten oder Überlebenszeiten (Wirtz 2002, Cann 2004).

Der **Log-Rang-Test** ist ein nichtparametrischer Test zum Vergleich von zwei oder mehr Überlebenskurven, in denen einige der Beobachtungen zensiert sind oder die Gesamtgruppierungen geschichtet sein können. Es wird geprüft, ob das Mortalitätsrisiko in zwei oder mehr Gruppen verschieden ist. Das Verfahren lässt sich aus einem Test herleiten, der auf dem Logarithmus der Ränge der Daten basiert. Kreuzen sich die Kaplan-Meier-Kurven, so ist eindeutig eine Abweichung von der Proportionalität gegeben und man sollte in diesem Fall Abstand vom Log-Rang-Test nehmen (Wirtz 2002, Cann 2004).

5 Ergebnisse

5.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Die 70 untersuchten Patienten waren zwischen 33 und 87 Jahre alt (Median 64 Jahre, Mittelwert 63,7 Jahre). Frauen waren signifikant ($p < 0,05$) älter als Männer (65,8 vs. 56,2 Jahre).

Betrachtet man Patienten, die an einem Primärtumor ($n = 65$) leiden, getrennt von Patienten mit einem Rezidiv ($n = 5$), zeigt sich, dass Patienten mit einem Primärtumor mit 62,9 Jahren im Mittel jünger waren, als die Patienten mit einem Rezidivtumor (74,2 Jahre), jedoch ist dieser Unterschied nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die Patienten, die eine alleinige Radiochemotherapie erhielten, waren im Mittel 63,8 Jahre und Patienten, die sowohl eine Radiochemotherapie als auch eine chirurgische Therapie erhielten, 63,7 Jahre alt. Diese Ergebnisse zeigen, dass das Alter des Patienten kein Kriterium für die Wahl der Therapieform war.

Das weibliche Geschlecht war mit 78,6 % ($n = 55$) wesentlich häufiger vertreten als das männliche mit 21,4 % ($n = 15$). (Abb. 3)

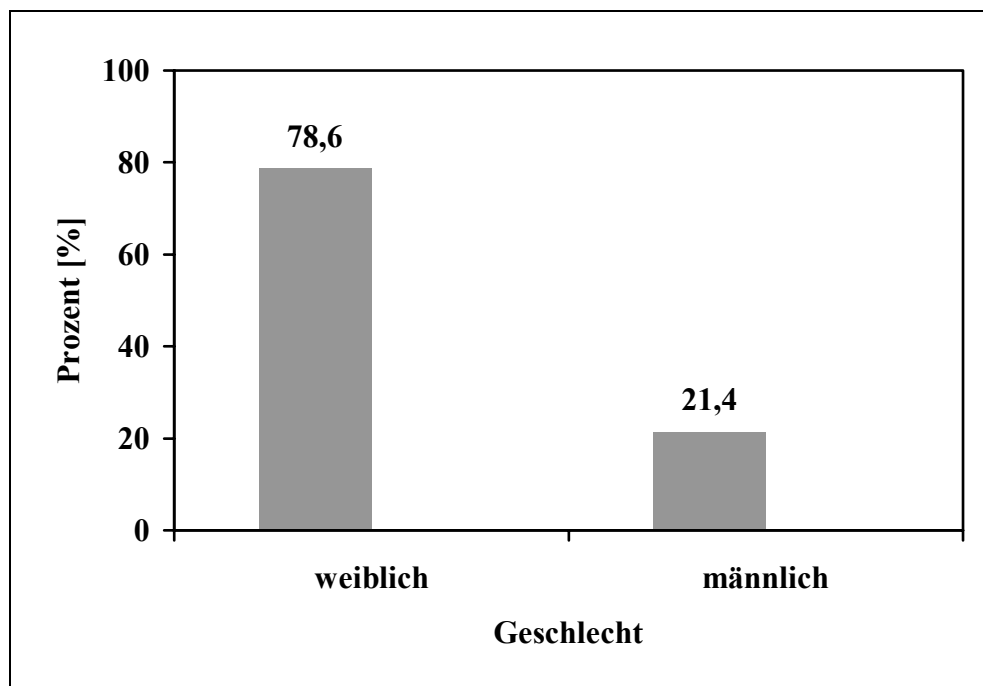


Abb. 3: Geschlechtsverteilung

Betrachtet man das rezidivfreie Überleben beider Geschlechter in einer Kaplan-Meier-Kurve und prüft die Werte statistisch im Log-Rang-Test, so zeigt sich, dass sich Männer und Frauen nicht signifikant ($p > 0,05$) im tumorfreien Überleben unterscheiden (siehe Abb. 4). Nach 5 Jahren waren 78 % der weiblichen und 60 % der männlichen Patienten tumorfrei.

Die mittlere tumorfreie Überlebenszeit betrug bei den Frauen 63,8 Monate (Median nicht erreicht) und bei Männern 31,1 Monate (Median nicht erreicht). Die Rezidive traten bei den weiblichen Patienten innerhalb von 1 und 113 Monaten nach Therapiebeginn und bei den männlichen Patienten innerhalb von 1 und 19 Monaten auf.

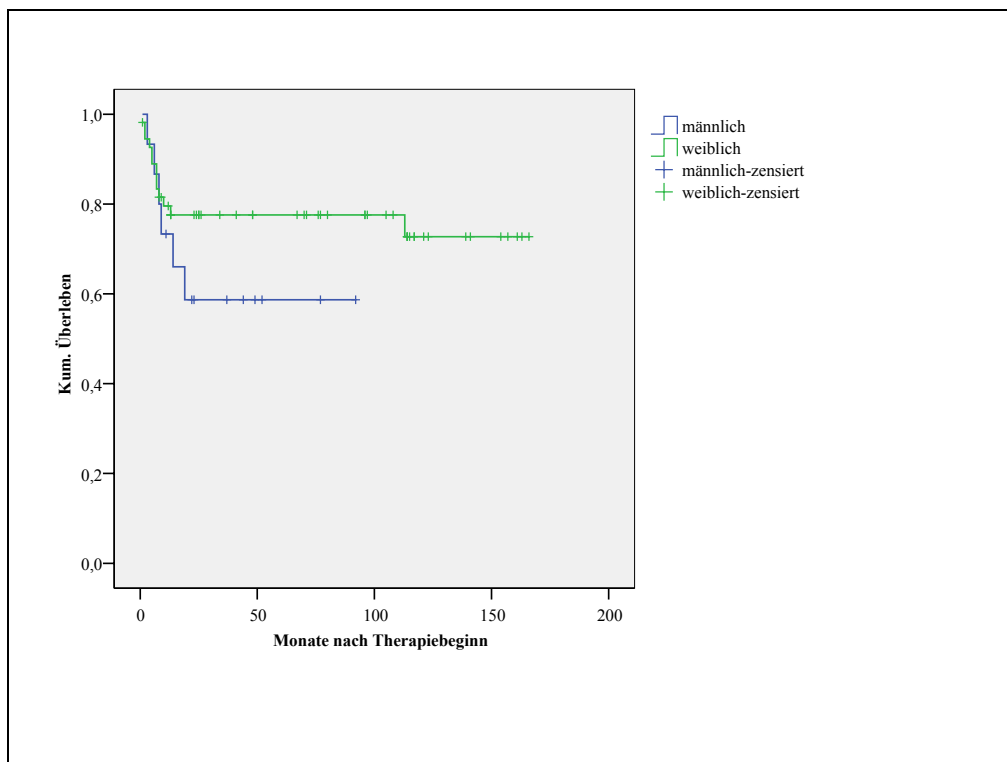


Abb. 4: tumorfreies Überleben bei Männern und Frauen

65 Patienten (92,9 %) stellten sich mit einem Primärtumor und 5 Patienten (7,1 %) mit einem Rezidiv erstmals an der Universitätsklinik in Jena vor.

50/65 Patienten mit einem Primärtumor waren weiblich und 15/65 männlich.

Aufgrund eines Rezidives eines Analkanalkarzinoms stellten sich 5 Frauen (7,1 %) zu einer erneuten Therapie in der Jenaer Universitätsklinik vor. (Abb. 5)

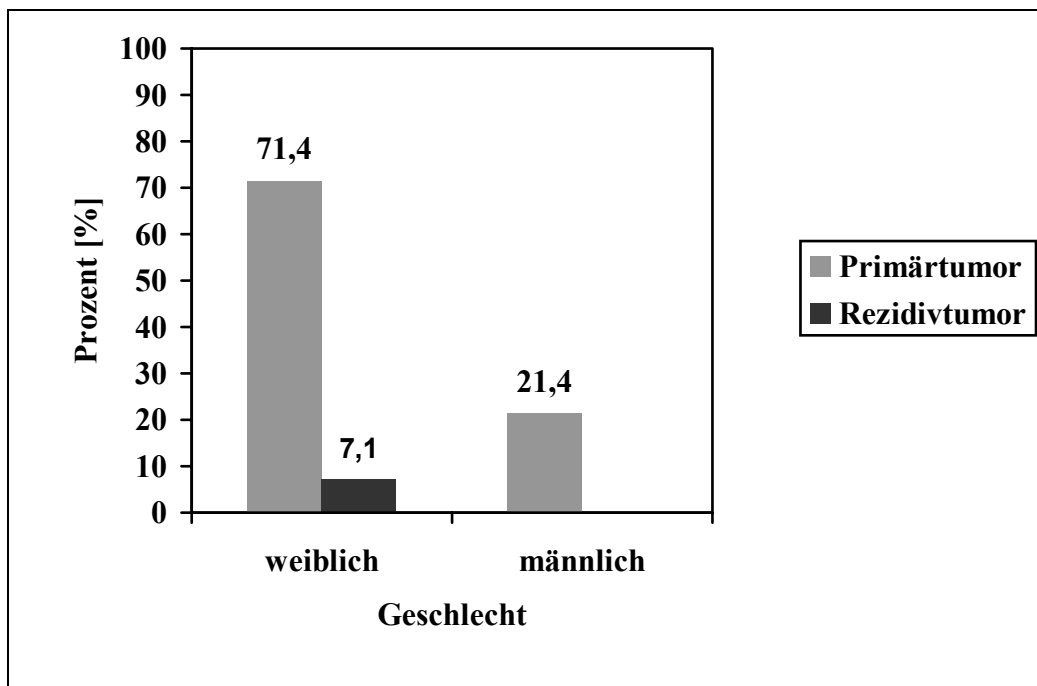


Abb. 5: Geschlechtsverteilung der Primär- und Rezidivtumoren

5.2 Begleiterkrankungen und frühere maligne Erkrankungen

Unter den Begleiterkrankungen werden im folgenden nur Erkrankungen aufgeführt, die im Zusammenhang mit dem Analkanalkarzinom stehen könnten oder den Magen-Darm-Trakt betreffen.

Bei 29/70 Patienten (41,4 %) wurden Hämorrhoiden, bei 8/70 Patienten (11,4 %) anorektale Fisteln und bei je 5/70 Patienten (7,1 %) anorektale Fissuren und Divertikulitis diagnostiziert. Je 1/70 Patienten (1,4 %) wies villöse und tubuläre Adenome, Condylome und Morbus Crohn auf (Abb. 6).

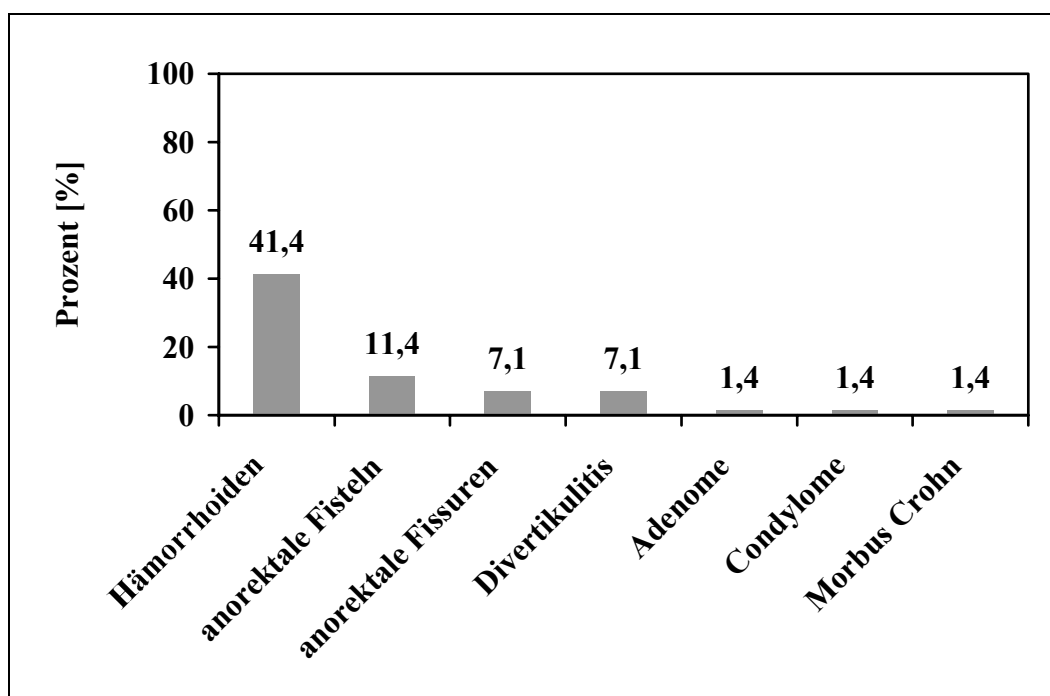


Abb. 6: Begleiterkrankungen

8/70 Patienten (11,4 %) zeigten in ihrer Eigenanamnese bereits eine maligne Erkrankung in der Anamnese.

Bei diesen malignen Erkrankungen handelte es sich bei je einem Patienten um ein Colon-, Nierenzell-, Mamma-, Vulva-, Endometrium-, Zervixkarzinom bzw. bei 2 Patienten um ein Malignes Melanom.

5.3 Risikofaktoren und Symptome

5.3.1 Risikofaktoren

Ein möglicher Risikofaktor ist der übermäßige **Alkoholkonsum**.

11 Patienten (15,7 %) gaben an, selten Alkohol zu trinken. Je 3 Patienten (4,3 %) trinken nach eigenen Angaben 1 - 4 mal wöchentlich bzw. 5 - 7 mal wöchentlich Bier, Wein oder Schnaps. 44 Patienten (62,9 %) verneinten die Frage nach Alkoholkonsum und 9 Patienten (12,9 %) machten keine Angabe.

Ein weiterer Risikofaktor für das Analkanalkarzinom ist das **Rauchen**.

40 Patienten (57,1 %) und somit der Großteil des Patientengutes waren Nichtraucher. 14 Patienten (20 %) rauchten nach eigenen Angaben bis zu 10 Zigaretten pro Tag, 6 Patienten (8,6 %) bis zu einer Schachtel pro Tag und ein Patient (1,4 %) mehr als 1 Schachtel pro Tag. 9 Patienten (12,9 %) machten keine Angaben.

Ein Patient dieser Studie (1,4 %) war als **HIV** positiv in der Krankenakte gekennzeichnet.

Über weitere in der Literatur angegebene Risikofaktoren (Kapitel 3.2.2) fanden sich keine Angaben in den Krankenakten.

5.3.2 Symptome

In absteigender Häufigkeit gaben die Patienten folgende Beschwerden an:

42 Patienten (60 %) Schmerzen, 38 Patienten (54,3 %) Blut im Stuhl, 27 Patienten (38,6 %) Stuhlnunregelmäßigkeiten (besonders in Form von häufigem Durchfall), 18 Patienten (25,7 %) Miktionsbeschwerden, 13 Patienten (18,6 %) Gewichtsabnahme, 7 Patienten (10 %) Fremdkörpergefühl, 6 Patienten (8,6 %) Stuhlinkontinenz, je 4 Patienten (5,7 %) Fieber bzw. Juckreiz und je 1 Patient (1,4 %) Sodbrennen bzw. Erbrechen.

In Abbildung 7 sind die aufgetretenen Symptome graphisch dargestellt. Aufgrund der zu geringen Fallzahlen wurde auf die Darstellung der Patienten mit Fieber, Juckreiz, Sodbrennen und Erbrechen verzichtet.

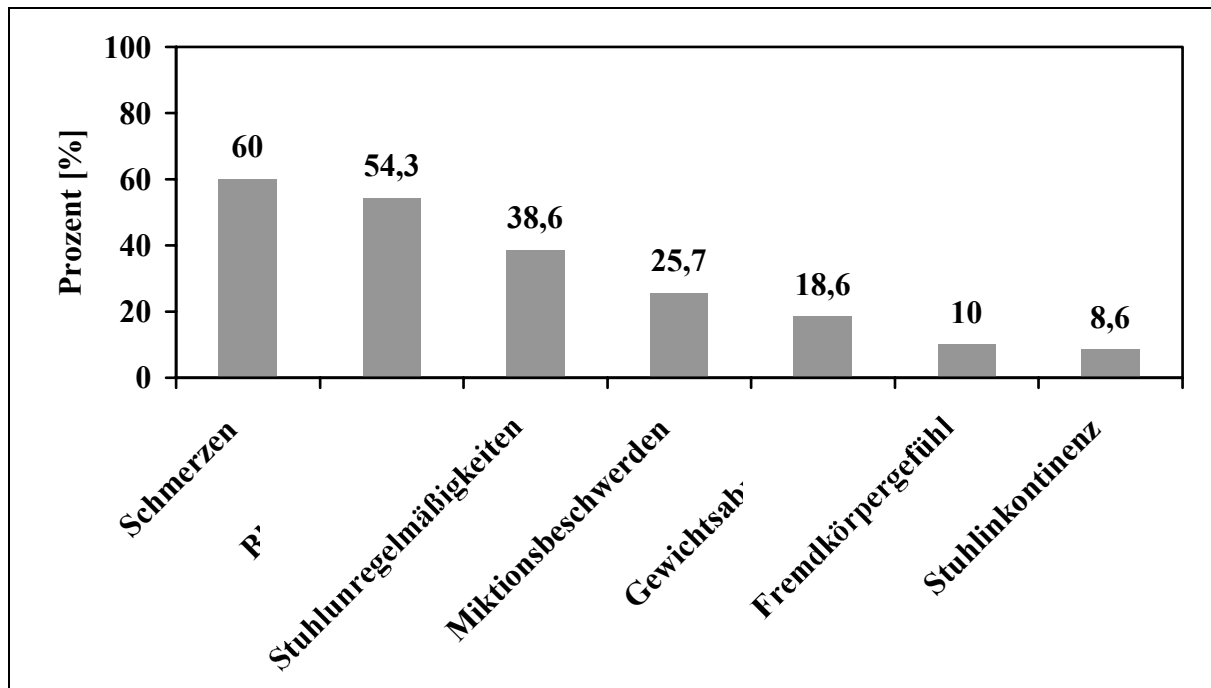


Abb. 7: Symptome beim Analkanalkarzinom

5.4 Histologie

Die histologischen Formen des Analkanalkarzinoms waren, in absteigender Häufigkeit, folgendermaßen vertreten:

30 Patienten (42,9 %) stellten sich mit einem großzelligen, verhornenden Plattenepithel-, 13 Patienten (18,6 %) mit einem basaloiden Plattenepithelkarzinom sowie jeweils 6 Patienten (8,6 %) mit einem großzellig, unverhornenden Plattenepithelkarzinom bzw. einem kloakogenen Karzinom vor. 5 Patienten (7,1 %) wiesen ein Adenokarzinom vom rektalen Typ und jeweils 2 Patienten (2,9 %) ein kleinzelliges Plattenepithelkarzinom bzw. ein Adenokarzinom vom tubulären Typ auf.

Keine Angaben zur histologischen Einordnung des Tumors fanden sich bei 6 Patienten (8,6 %). (Abb. 8)

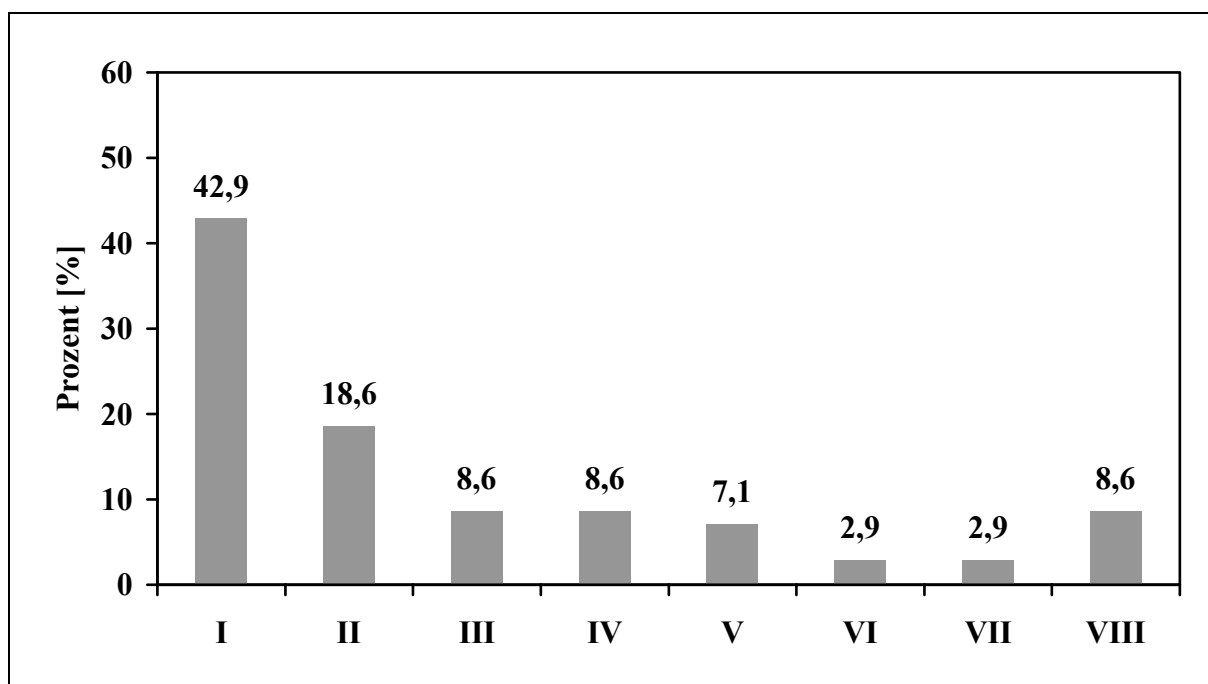


Abb. 8: Verteilung der unterschiedlichen histologischen Formen des Analkanalkarzinoms

- | | |
|--|--------------------------------|
| I großzelliges, verhornendes PE-Ca | V Adeno-Ca vom rektalen Typ |
| II basaloides PE-Ca | VI kleinzelliges PE-Ca |
| III großzelliges, unverhornendes PE-Ca | VII Adeno-Ca vom tubulären Typ |
| IV kloakogenes Ca | VIII Keine Angaben |

Betrachtet man nun das Patientenalter getrennt nach den einzelnen histologischen Formen, so zeigt sich, dass keiner der histologischen Tumorentypen signifikant ($p < 0,05$) zu einer bestimmten Altersgruppe tendiert.

Aufgrund der geringen Patientenzahlen lässt sich keine statistisch signifikante Aussage ($p > 0,05$) über das tumorfreie, lokal tumorfreie und kolostomiefreie Überleben der einzelnen Histologietypen treffen.

Das großzellige, verhornende Plattenepithelkarzinom war sowohl bei den weiblichen Patienten mit 23 Fällen (32,9 %), als auch bei den männlichen Patienten mit 7 Fällen (10,0 %), die am häufigsten vertretene histologische Form.

In der statistischen Auswertung zeigt sich, dass kein Geschlecht signifikant zu einem bestimmten histologischen Typ des Tumors neigt ($p > 0,05$).

5.5 Tumorfrees Überleben, lokale Tumorkontrolle in Abhängigkeit von prognostischen Faktoren

5.5.1 Tumor-Stadien

Abbildung 9 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Tumorstadien nach der TNM-Klassifikation. 18 Patienten (25,7 %) hatten ein T1, 26 Patienten (37,1 %) ein T2, 18 Patienten (25,7 %) ein T3 und 8 Patienten (11,4 %) ein T4-Stadium.

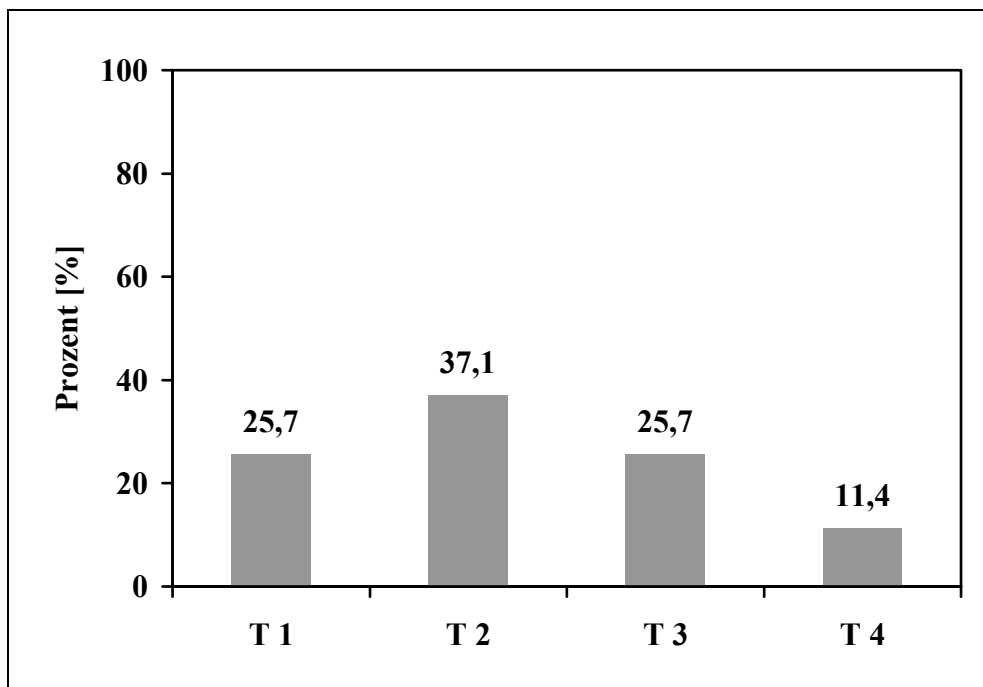


Abb. 9: Verteilung der Tumorstadien

Auch bei der Betrachtung der einzelnen Tumorstadien bei beiden Geschlechtern stellt man fest, dass sowohl bei Frauen als auch bei Männern die Mehrheit der Patienten ein T1- (Frauen $n = 11$; Männer $n = 7$) oder T2- (Frauen $n = 22$; Männer $n = 4$) Stadium auswiesen (Abb. 10). 14 Patientinnen (20 %) hatten einen T3- und 8 Patientinnen (11,4 %) einen T4-Tumor. Bei den Männern hatten 4 Patienten (5,7 %) einen T3-Tumor. Einen T4-Tumor hatte keiner der männlichen Patienten.

Statistisch betrachtet neigt kein Geschlecht signifikant zu einem bestimmten Tumorstadium ($p > 0,05$).

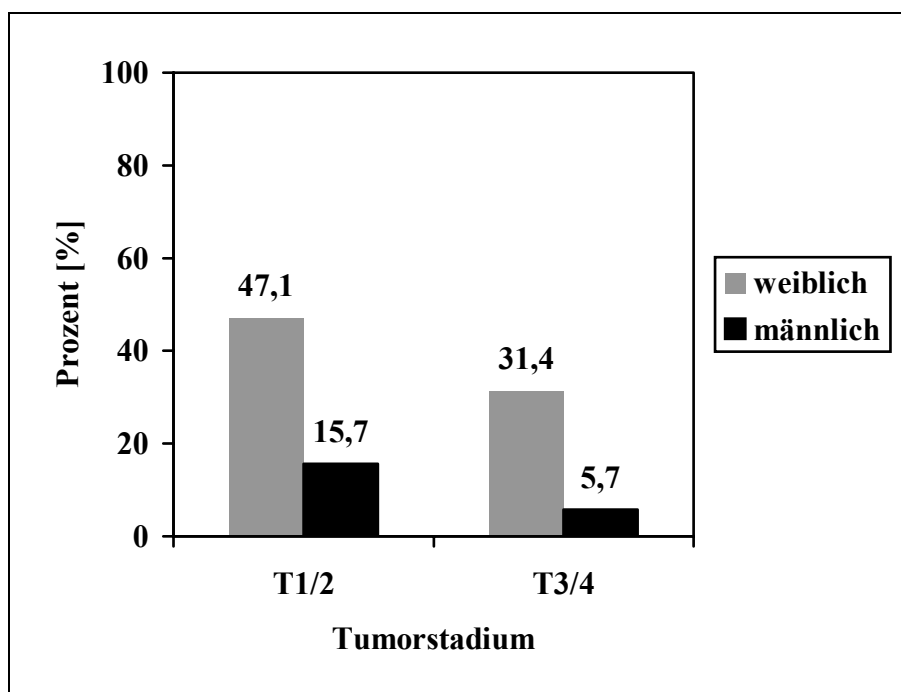


Abb. 10: Verteilung der Tumorstadien differenziert nach dem Geschlecht

Zur statistischen Auswertung wurden die Tumorstadien 1 und 2 aufgrund der geringen Patientenzahlen zusammengefasst und mit dem tumorfreien Überleben der Tumorstadien 3 und 4 verglichen (Abb. 11). Bei der Betrachtung des Gesamtverlaufes zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$). Die mittlere tumorfreie Überlebenszeit der Patienten mit einem T1- oder T2-Tumor ($n = 44$) lag bei 49,9 Monaten (Median nicht erreicht), die Überlebenszeit der Patienten mit T3- oder T4-Stadien ($n = 26$) bei 71 Monaten (Median nicht erreicht). Bei den Patienten mit einem T1- bzw. T2-Tumor trat das Rezidiv zwischen dem 1. und 113. Monat und bei T3- bzw. T4-Tumor zwischen dem 3. und 10. Monat auf.

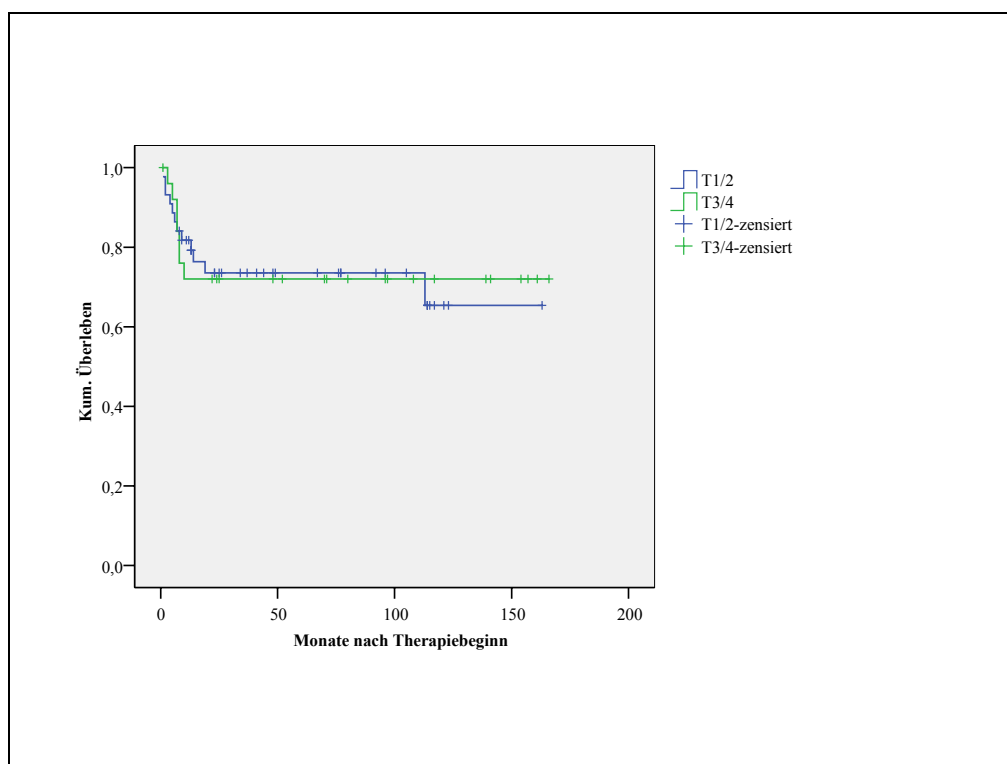


Abb. 11: Tumorfreies Überleben differenziert nach den Tumorstadien

In Tabelle 3 sind die Gesamtüberlebensraten, tumorfreien Überlebensraten, lokal tumorfreien Überlebensraten und die kolostomiefreien Überlebensraten nach 5 Jahren, differenziert nach den Tumorstadien, dargestellt.

Tab. 3: Überlebensraten differenziert nach Tumorstadien

	T1/T2-Tumoren	T3/T4-Tumoren
5-Jahresüberlebensrate	81,8 %	73,1 %
5-Jahres-tumorfreies Überleben	75,0 %	73,1 %
5-Jahres-lokal- tumorfreies Überleben	86,4 %	92,3 %
5-Jahres-kolostomiefreies Überleben	84,1 %	61,5 %

5.5.2 Lymphknoten (N)-Stadien

Bei 50 Patienten (71,4 %) waren zum Zeitpunkt der Diagnose des Analkanalkarzinoms die regionalen Lymphknoten nicht von Tumorgewebe befallen.

15 Patienten (21,4 %) hatten bereits Metastasen in den perirektalen Lymphknoten (N1-Stadium). Bei 5 Patienten (7,1 %) ließen sich bereits Metastasen in den inguinalen Lymphknoten und/oder in den Lymphknoten an der Arteria iliaca interna einer Seite nachweisen (N2- Stadium). Ein N3-Stadium der Lymphknoten hatte keiner der Patienten (Abb. 12).

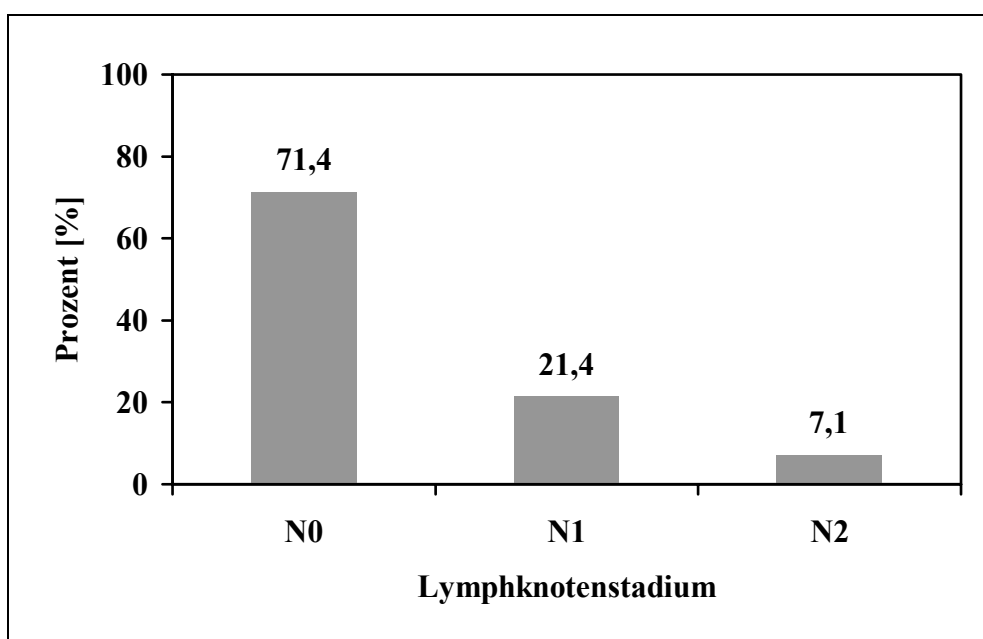


Abb. 12: Verteilung der Lymphknoten (N)-Stadien

Verglichen wurde das tumorfreie Überleben der Patienten ohne Lymphknotenbefall zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mit dem Überleben der Patienten mit tumorbefallenen Lymphknoten. Es zeigte sich, dass die Patienten ohne Lymphknotenbefall signifikant ($p < 0,05$) länger tumorfrei überlebten als Patienten mit Lymphknotenbefall zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (Abb. 13).

Die mittlere tumorfreie Überlebenszeit der Patienten ohne Lymphknotenbefall betrug 60,9 Monate (Median nicht erreicht) und die der Patienten mit Lymphknotenmetastasen 46,3 Monate (Median nicht erreicht).

Die Rezidive der Patienten ohne Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose traten innerhalb von 1 und 113 Monaten, die der Patienten mit Lymphknotenbefall innerhalb von 2 und 14 Monaten auf.

Nach 5 Jahren waren 82 % der Patienten ohne Lymphknotenbefall und 55 % mit Lymphknotenbefall tumorfrei.

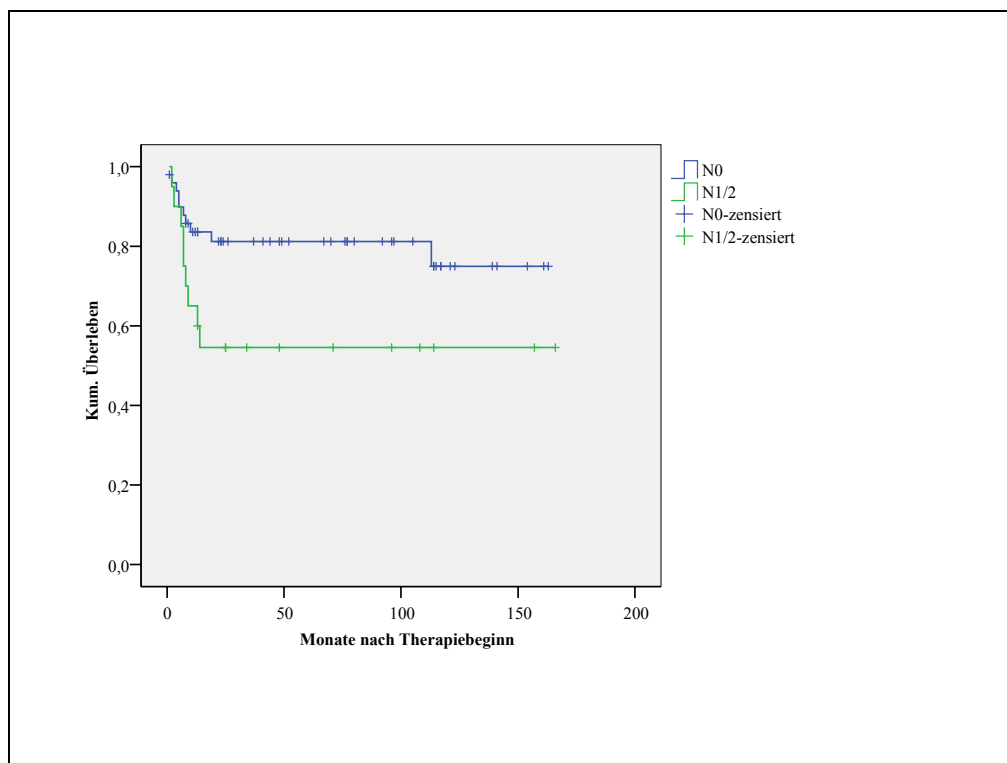


Abb. 13: Tumorfreies Überleben differenziert nach Lymphknotenbefall

5.5.3 Fernmetastasen (M)-Stadien

Bei 62/70 Patienten (88,6 %) waren zum Diagnosezeitpunkt keine Fernmetastasen (Fern-MTS) nachweisbar.

Je 5 Patienten hatten ossäre Metastasen bzw. Lebermetastasen, vier Patienten Lungenmetastasen, 2 Patienten zerebrale Metastasen und 1 Patient dermale Metastasen. 4 dieser Patienten wiesen Fernmetastasen an mehr als einer Lokalisation auf.

Die Mehrzahl der Patienten ($n = 46$; 65,7 %) erkrankten ohne eine Beteiligung der Lymphknoten oder anderer Organe.

Lymphknotenmetastasen (LK-MTS) traten prozentual gehäuft ($T1/2 = 15,7$ %; $T3/4 = 12,9$ %) bei Tumoren im T2 ($n = 8$) und T3 ($n = 7$) Stadium auf.

Fernmetastasen hingegen traten bei 4 Patienten (5,7 %) mit einem T2-Tumor auf, jedoch lässt sich aufgrund der zu geringen Fallzahlen bei Patienten mit Fernmetastasen ($n = 8$) keine signifikante Aussage treffen (siehe Abb. 14).

Statistisch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von Lymphknoten- oder Fernmetastasen zwischen den verschiedenen Tumorstadien ($p > 0,05$).

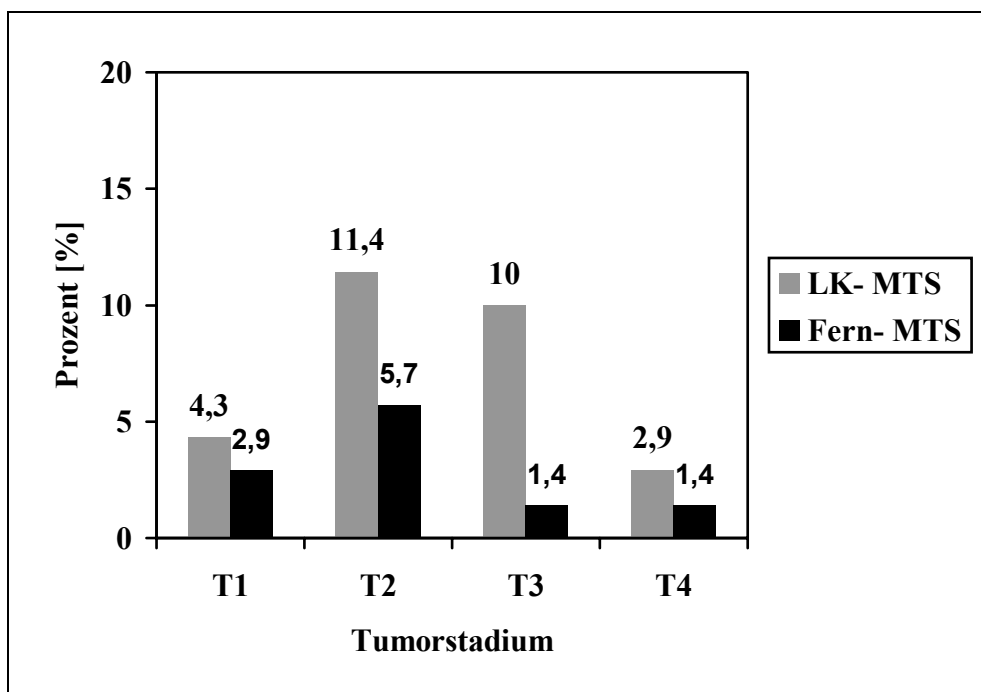


Abb. 14: Tumorstadien-Verteilung differenziert nach dem Auftreten von LK- und Fernmetastasen

In der Kaplan-Meier-Kurve zeigt sich, dass Patienten ohne Fernmetastasen signifikant ($p < 0,05$) länger tumorfrei überleben als Patienten mit Fernmetastasen (Abb. 15).

Die mittlere tumorfreie Überlebenszeit lag bei den Patienten ohne Fernmetastasen bei 61,8 Monaten (Median nicht erreicht) und bei den Patienten mit Fernmetastasen bei 16 Monaten (Median 5 Monate).

Die Patienten ohne Metastasen erlitten innerhalb von 1 und 113 Monaten und die Patienten mit Metastasen innerhalb von 2 und 6 Monaten ein Rezidiv.

Nach 5 Jahren waren 77,4 % der Patienten ohne Fernmetastasen und 37,5 % der Patienten mit Fernmetastasen tumorfrei.

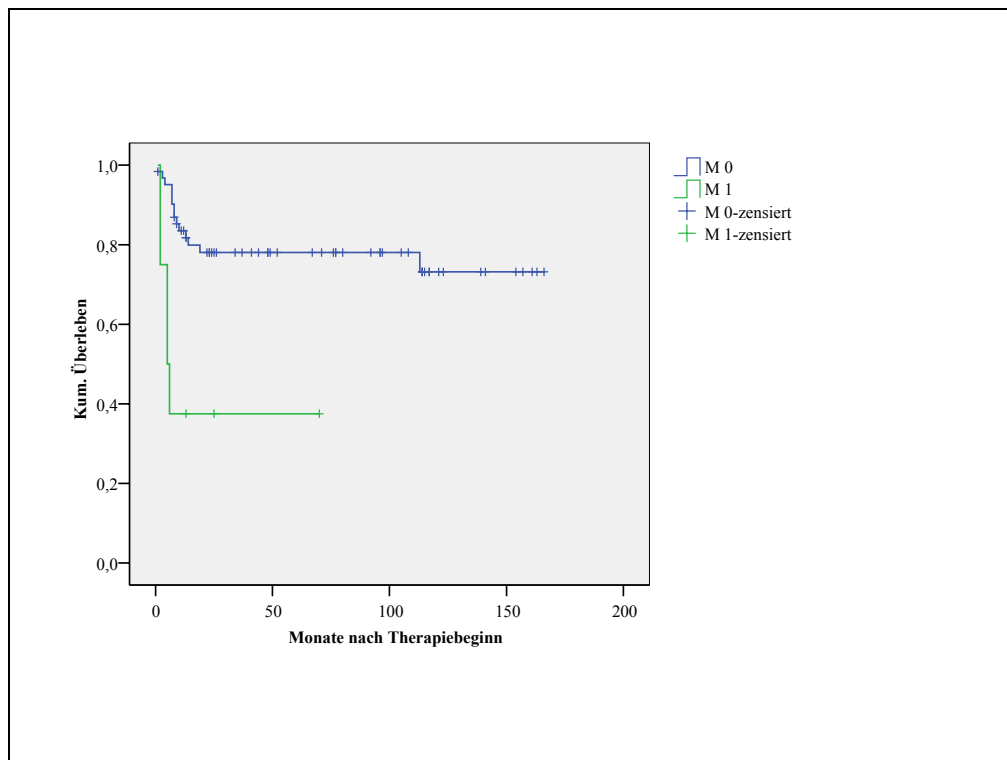


Abb. 15: Tumorfreies Überleben differenziert nach dem Vorhandensein von Fernmetastasen bei Therapiebeginn

5.5.4 Einteilung in prognostische Stadien

Bei 14 Patienten (20,0 %) handelte es sich um ein Analkanalkarzinom im Stadium I, der Tumor ist kleiner als 2 cm und hat den Schließmuskel nicht erreicht. Bei 27 Patienten (38,6 %) war der Tumor größer als 2 cm, aber die umliegenden Organe und Lymphknoten nicht betroffen (Stadium II). 15 Patienten (21,4 %) hatten einen Tumor im Stadium IIIa und 6 Patienten (8,6 %) einen Tumor Stadium IIIb. Bei 8 Patienten (11,4 %) hatte sich der Tumor bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auf entfernt liegende Lymphknoten im Bauchraum oder auf Organe in anderen Körperregionen (Stadium IV) ausgebreitet (Abb. 16):

In Abschnitt 3.3.3 wurden die Stadien I bis IV bereits erläutert.

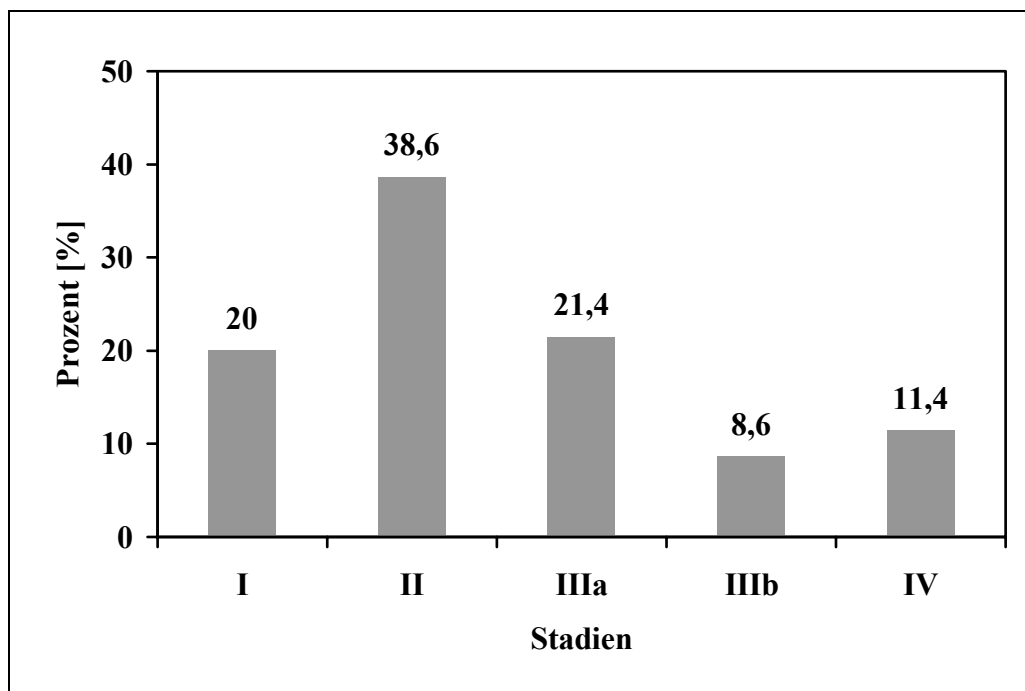


Abb. 16: Stadienverteilung

Die Patienten mit einem Tumor im Stadium I oder II überlebten mit im Mittel 58,6 Monaten signifikant ($p < 0,05$) länger tumorfrei als die Patienten mit einem Tumorstadium III bzw. IV (60,6 bzw. 20,1 Monate). (Abb. 17)

Die Patienten mit einem Tumor im Stadium I oder II entwickelten zwischen dem 1. und 113. Monat, im Stadium III zwischen dem 2. und 6. Monat und im Stadium IV zwischen dem 3. und 14. Monat ein Rezidiv.

Nach 5 Jahren waren 87,8 % der Patienten mit einem Tumor im Stadium I oder II, 61,9 % im Stadium III und 37,5 % im Stadium IV tumorfrei.

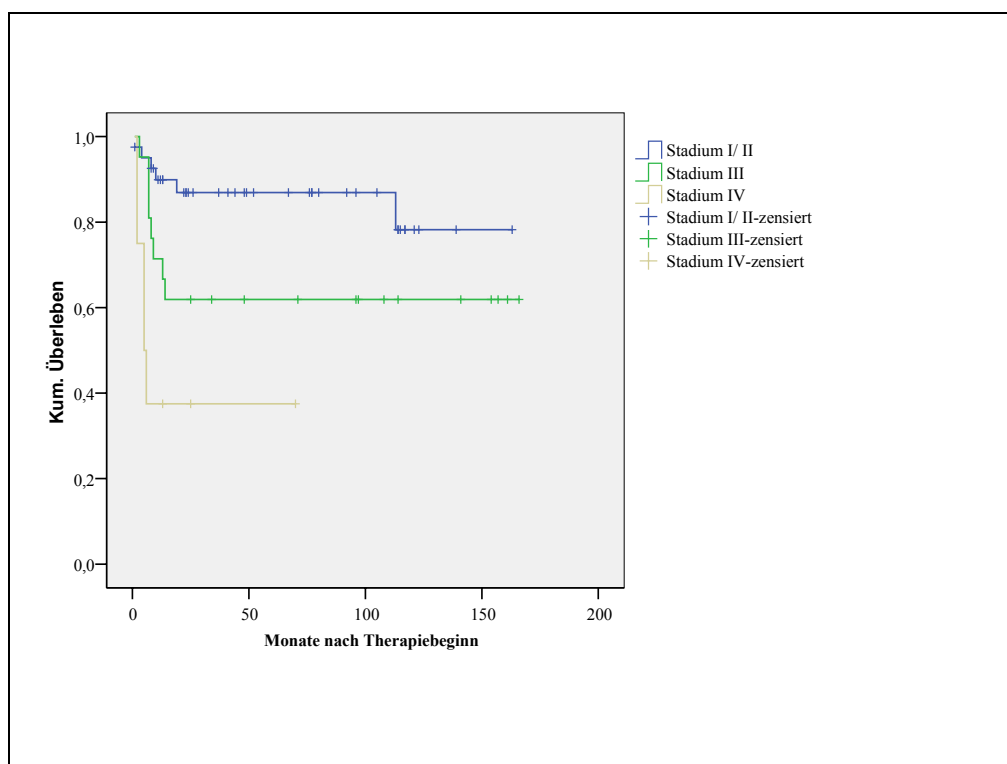


Abb. 17: Tumorfreies Überleben differenziert nach Tumorstadien

Aus der Abbildung 18 lässt sich entnehmen, dass die Frauen meist einen Tumor im Stadium II (n = 22) bzw. IIIa (n = 14) aufwiesen.

Männer hingegen zeigten meist einen Tumor des Stadiums I (n = 6) oder II (n = 5). Diese Unterschiede sind jedoch statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$).

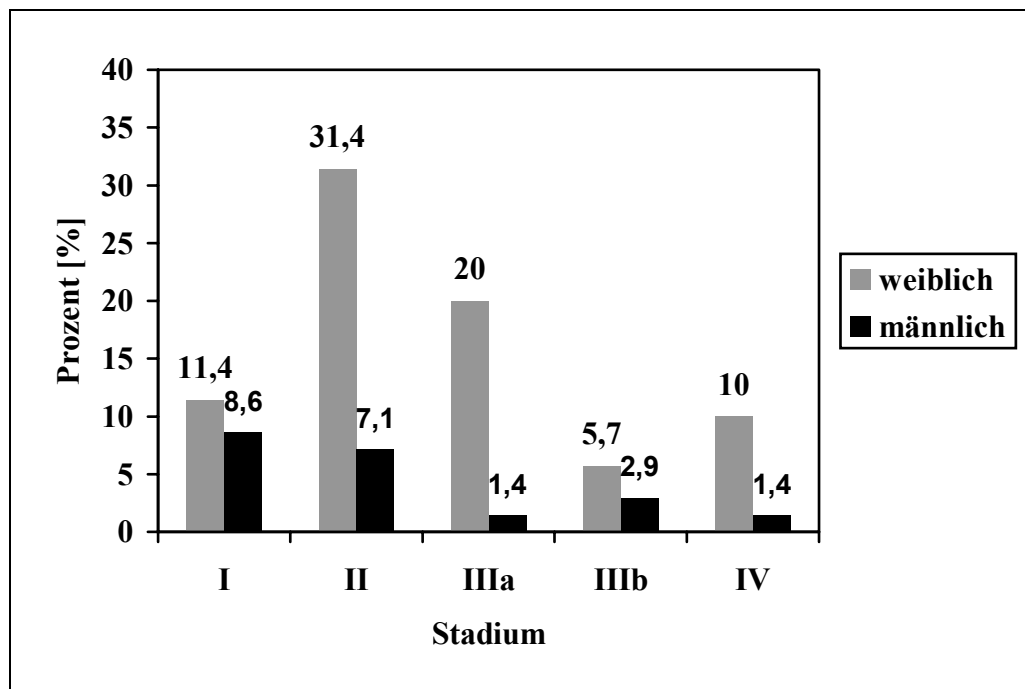


Abb. 18: Prognostische Stadienverteilung differenziert nach dem Geschlecht

5.5.5 Grading

Das Grading eines Tumors gibt den Grad der Differenzierung der Tumorzellen und somit des Tumors an.

In der vorliegenden Studie ergaben sich folgende Angaben: 41,4 % (n = 29) keine Angaben, 5,7 % (n = 4) G1, 38,6 % (n = 27) G2 und 14,3 % (n = 10) G3.

Betrachtet man den Differenzierungsgrad in Bezug auf den histologischen Typ des Tumors, so lässt sich feststellen, dass eine G2-Differenzierung mit 13 Patienten (18,6 %) beim großzelligen, verhornenden Plattenepithelkarzinom und mit 4 Patienten (5,7 %) beim basaloiden Plattenepithelkarzinom am häufigsten auftritt (siehe Tab. 4).

Tab. 4: Verteilung der Tumordifferenzierungsgrade getrennt nach den histologischen Typen

Histologischer Typ	Grading 1, n [%]	Grading 2, n [%]	Grading 3, n [%]
PE, großzellig, verhornt	2 (2,9 %)	13 (18,6 %)	2 (2,9 %)
PE, großzellig, unverhornt		2 (2,9 %)	3 (4,3 %)
PE, basaloid	1 (1,4 %)	4 (5,7 %)	3 (4,3 %)
Adeno, rektaler Typ		2 (2,9 %)	1 (1,4 %)
kloakogenes Ca		3 (4,3 %)	1 (1,4 %)
Adeno, tubulärer Typ		2 (2,9 %)	
PE, kleinzellig		1 (1,4 %)	

Abbildung 19 zeigt, dass Tumoren mit einem Differenzierungsgrad 3 nur eine minimal günstigere Prognose, bezogen auf das tumorfreie Überleben, aufweisen als Tumoren des Differenzierungsgrades 1 oder 2.

Die mittlere tumorfreie Überlebenszeit der G1 Tumoren beträgt 65,3 Monate (Median nicht erreicht). Ein Patient entwickelte nach 19 Monaten ein Rezidiv.

Bei Tumoren mit einem Differenzierungsgrad 2 liegt die mittlere tumorfreie Überlebenszeit 55,6 Monate (Median nicht erreicht). Die Rezidive traten innerhalb von 1 und 14 Monaten nach Therapiebeginn auf.

Die G3-Tumoren weisen eine mittlere tumorfreie Überlebenszeit von 83,3 Monaten auf (Median nicht erreicht). Diese Patienten entwickelten zwischen dem 1. und 7. Monat ein Rezidiv.

Nach 5 Jahren waren 66,7 % der Patienten mit einem G1- bzw. G2-Tumor und 70 % der mit einem G3-Tumor tumorfrei.

Keiner der Differenzierungsgrade neigt signifikant häufiger zu Rezidiven ($p > 0,05$).

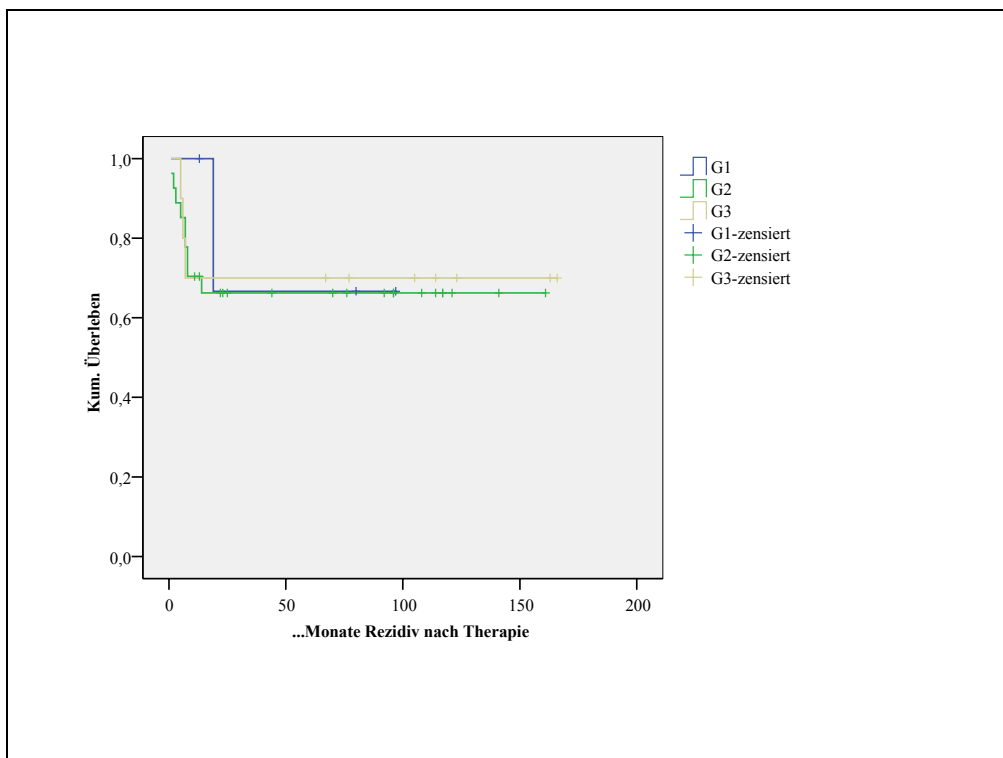


Abb. 19: Tumorfreies Überleben differenziert nach den Tumordifferenzierungsgraden

5.6 Therapiekonzepte und Nebenwirkungen der Therapie

66/70 Patienten wurden mit einer Radiochemotherapie (RCT) und 4/70 Patienten mit einer alleinigen Radiotherapie (RT) behandelt.

34/66 Patienten mit einer RCT unterzogen sich zusätzlich im Laufe der Therapie einer Operation.

3/4 Patienten mit einer RT wurden zusätzlich operiert (Abb. 20).

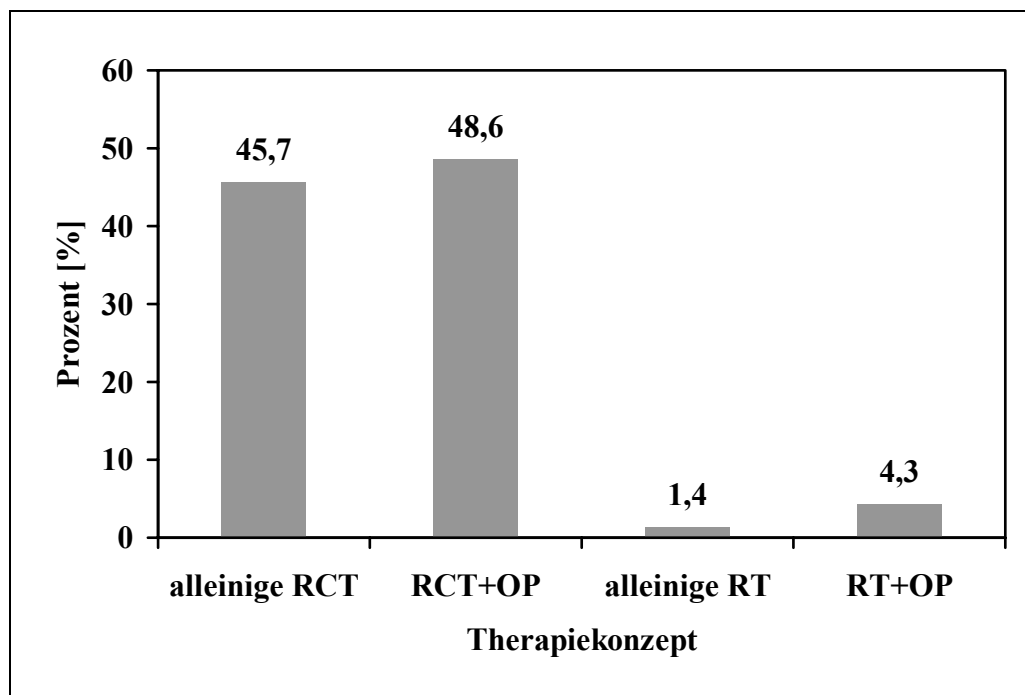


Abb 20: Verteilung der Therapiekonzepte

5.6.1 Chirurgische Therapie

37/70 Patienten wurden im Verlauf ihrer Erkrankung operiert. Davon unterzogen sich 19 Patienten einer lokalen Exzision, 17 Patienten einer abdominoperinealen Rektumexstirpation mit Anus praeter- Anlage und 10 Patienten einer Entfernung des inguinalen Lymphknotenpaketes. Die unterschiedlichen Patientenzahlen ergeben sich, da einige Patienten entweder gleichzeitig oder im Verlauf der Erkrankung mehrfach operiert wurden.

30/37 Patienten die im Verlauf ihrer Erkrankung operiert wurden, unterzogen sich dieser Operation zwischen dem 1. und 6. Monat vor der Radio-, bzw. Radiochemotherapie.

Bei 57 Patienten (81,4 %) fanden sich keine Angaben in den Krankenakten, ob es sich um eine R0, R1 oder R2 Resektion handelte.

4 Patienten (5,7 %) erhielten eine R0-, 7 (10 %) eine R1- und 2 (2,9 %) eine R2-Resektion (siehe Abb. 21).

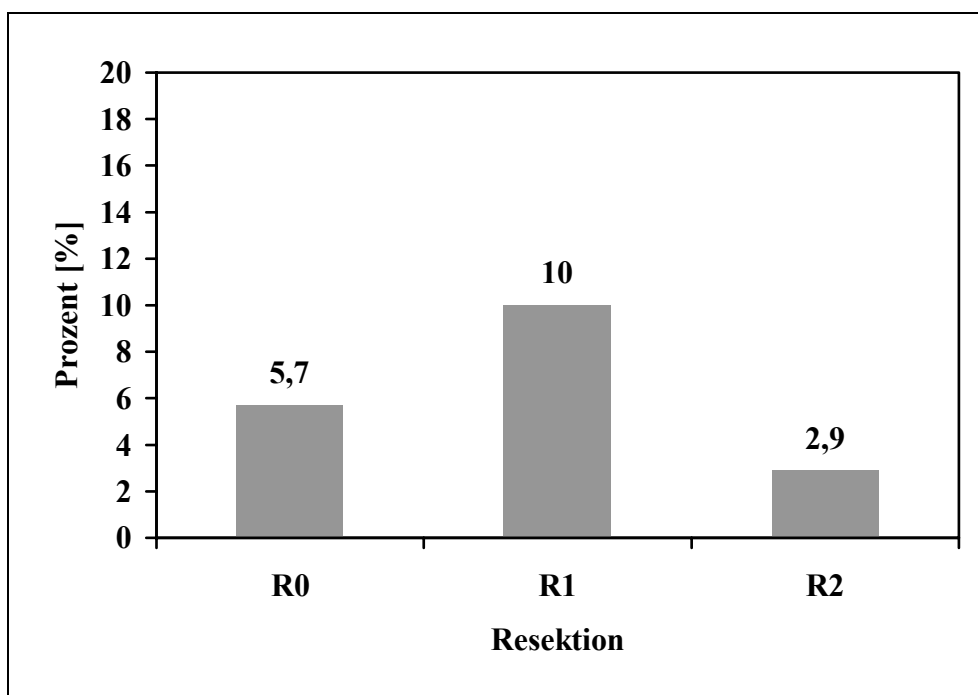


Abb. 21: Verteilung der R0-, R1- und R2-Resektion

5.6.2 Radiochemotherapie

66/70 Patienten erhielten eine Radiochemotherapie mit dem Chemotherapeutikum 5-Fluorouracil und bei 59/66 Patienten wurde zusätzlich Mitomycin C eingesetzt.

4/70 Patienten bekamen keine Chemotherapie und wurden ausschließlich bestrahlt (siehe Tab. 5).

Tab. 5: Verteilung der Therapiekonzepte

	Radiochemotherapie	Radiotherapie	insgesamt
keine Operation	32 (45,7 %)	1 (1,4 %)	33 (47,1 %)
Operation	34 (48,6 %)	3 (4,3 %)	37 (52,9 %)
insgesamt	66 (94,3 %)	4 (5,7 %)	70 (100 %)

Betrachtet man die Überlebenskurven des tumorfreien Überlebens, zeigt sich, dass sich die Überlebenszeitkurve bei alleiniger Radiochemotherapie nicht von der Kurve mit Radiochemotherapie und Operation unterscheidet (Abb. 22). Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p > 0,05$).

Die mittlere tumorfreie Überlebenszeit betrug bei alleiniger Radiochemotherapie 54 Monate (Median nicht erreicht), bei Radiochemotherapie und Operation 60,7 Monate.

Nach 5 Jahren waren 81,3 % der Patienten, die mit alleiniger Radiochemotherapie und 67,6 % der Patienten, die mit Radiochemotherapie und Operation behandelt wurden, tumorfrei.

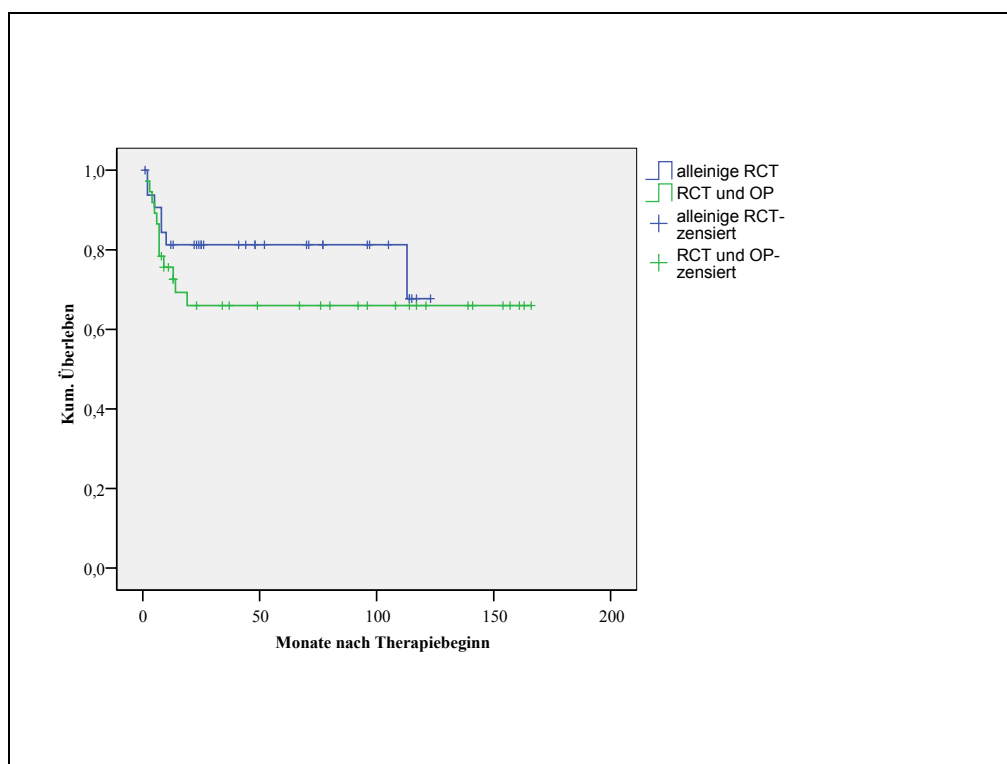


Abb. 22: Tumorfreies Überleben differenziert nach der Therapieform

Bestrahlungsdosierung

46 Patienten (65,7 %) und somit die Mehrzahl der Patienten wurden mit einer Einzeldosis (ED) von 1,8 Gy fünfmal wöchentlich bestrahlt. 22 Patienten (31,4 %) erhielten eine Einzeldosis von 2,0 Gy (5 x wöchentlich). Je 1 Patient (1,4 %) wurde mit 1,5 Gy bzw. 1,6 Gy Einzeldosis bestrahlt.

Primär, also vor der Boost-Bestrahlung, wurden 44 Patienten (62,9 %) und somit die Mehrheit des Patientengutes mit einer Gesamtdosis (GD) von 45,0 Gy bestrahlt. 11 Patienten (15,7 %) erhielten eine primäre Gesamtdosis von 46,0 Gy und je 4 Patienten (5,7 %) von 36,0 Gy bzw. 40,0 Gy.

60 Patienten (85,7 %) erhielten nach der primären Bestrahlung noch eine Aufsättigung der Gesamtdosis, einen sog. Boost. 22 Patienten (31,4 %) erhielten einen zusätzlichen Boost von 14,4 Gy. Die Boostdosen der anderen Patienten lagen zwischen 3,6 Gy und 23,4 Gy.

Nach der Boostdosis hatten 25 Patienten (35,7 %) eine Gesamtdosis von 59,4 Gy und je 5 Patienten (7,1 %) eine Gesamtdosis von 50,4 Gy, 56,0 Gy bzw. 60,0 Gy erhalten. Bei den restlichen Patienten lag die Gesamtdosis zwischen 24,0 Gy und 66,6 Gy.

Die mittlere tumorfreie Überlebenszeit der Patienten mit einer Gesamtdosis bis 55 Gy betrug 69,4 Monate (Median nicht erreicht) und die der Patienten mit einer Gesamtdosis über 55 Gy 52 Monate (Median nicht erreicht).

Die Patienten mit einer Gesamtdosis bis 55 Gy entwickelten innerhalb von 3 und 113 Monaten und die Patienten mit einer Dosis über 55 Gy innerhalb von 1 und 14 Monaten ein Rezidiv.

Nach 5 Jahren waren 81,8 % der Patienten mit einer Gesamtdosis bis 55 Gy und 70,2 % der Patienten über 55 Gy tumorfrei. Bei der Betrachtung des Gesamtverlaufes zeigt sich jedoch kein signifikanter Unterschied im tumorfreien Überleben zwischen den Patienten, die mit einer Gesamtdosis bis 55 Gy und denen, die mit einer Gesamtdosis von über 55 Gy bestrahlt wurden (Abb. 23).

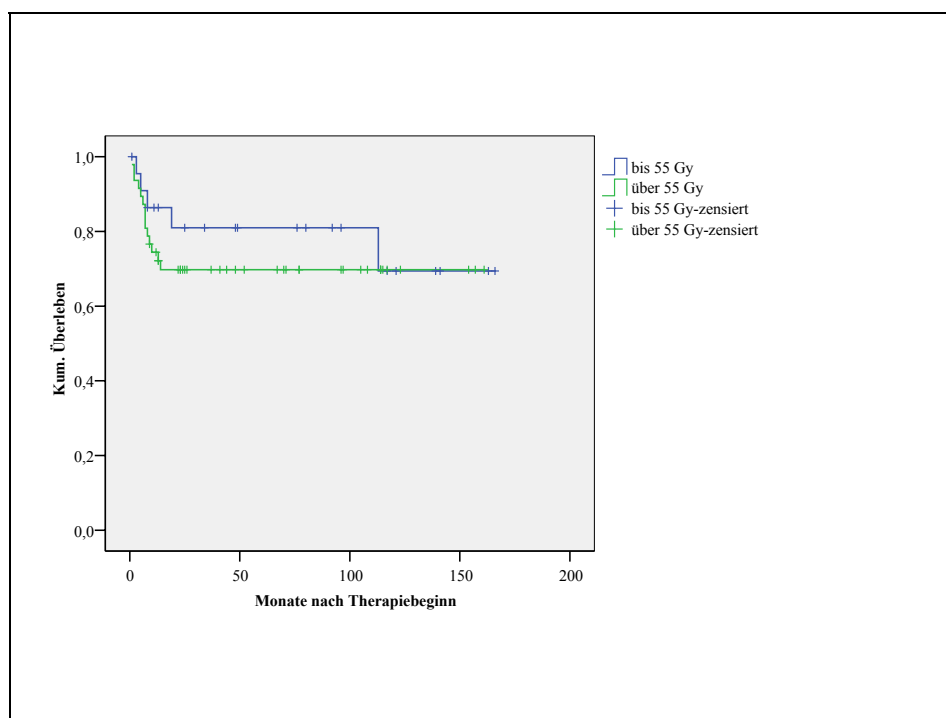


Abb 23: Tumorfreies Überleben differenziert nach Gesamtdosen bis 55 Gy und über 55 Gy

1996 wurden an der Universitätsklinik in Jena ein neuer Linearbeschleuniger sowie ein Verifikations- und Informationssystem der Firma Helax eingeführt. Ab diesem Zeitpunkt war eine höher entwickelte 3D-Bestrahlungsplanung und eine Verkleinerung der Bestrahlungsfelder möglich.

Von 1992 bis 1996 wurden 25 Patienten (35,7 %) und von 1997 bis 2004 45 Patienten (64,3 %) in Jena bestrahlt.

6 Patienten der Jahre 1992 bis 1996 entwickelten innerhalb von 4 und 113 Monaten ein Tumorrezidiv. Die mittlere tumorfreie Überlebenszeit betrug 96 Monate (Median nicht erreicht). (Abb. 24)

Aus der Patientengruppe, die mit dem neuen Bestrahlungssystem behandelt wurden, erlitten 13 Patienten innerhalb von 1 und 14 Monaten ein Rezidiv. Die mittlere tumorfreie Überlebenszeit lag bei 35 Monaten (Median nicht erreicht). Bei der Betrachtung der mittleren tumorfreien Überlebenszeit sollte berücksichtigt werden, dass die mittlere Nachbeobachtungszeit der beiden Patientengruppen stark variiert (107,9 Monate vs. 43 Monate).

Nach 5 Jahren waren 80 % der Patienten, die zwischen 1992 und 1996, und 71,1 % der Patienten, die zwischen 1997 und 2004 behandelt wurden, tumorfrei. Bei der Betrachtung des Gesamtverlaufes zeigt sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied ($p > 0.05$).

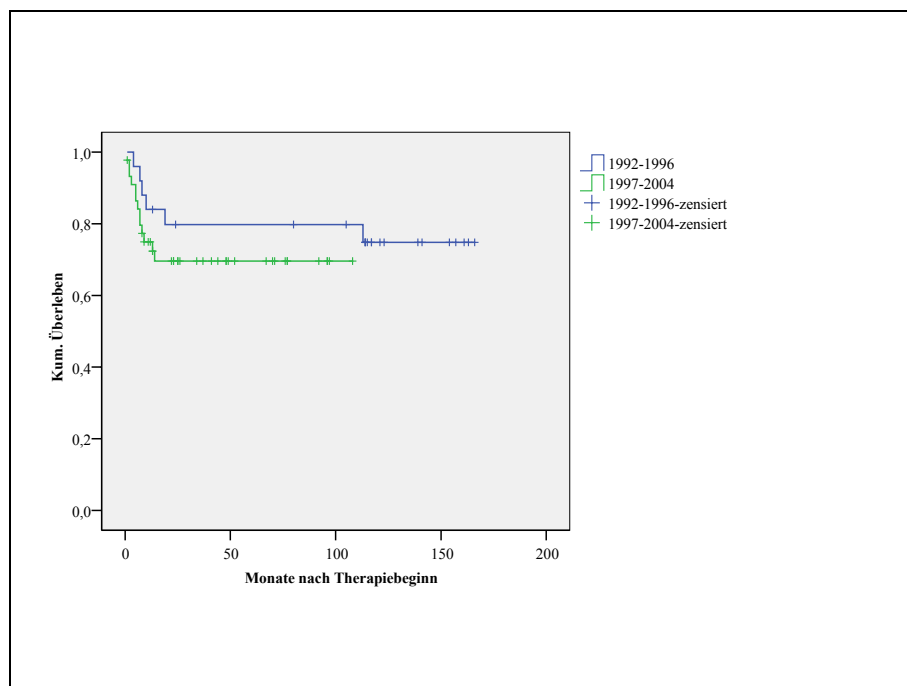


Abb. 24: Tumorfreies Überleben differenziert nach dem Therapiezeitraum

5.6.3 Nebenwirkungen der Therapie

Akute Nebenwirkungen

Abbildung 25 stellt die Nebenwirkungen während der Bestrahlung dar.

58 Patienten (82,9 %) zeigten eine Rötung der Haut im Bestrahlungsgebiet. Bei 12 von diesen Patienten trat die Rötung der Perianalhaut erstmals nach 30,0 Gy, bei 8 Patienten nach 45,0 Gy und bei 6 Patienten nach 16,0 Gy auf.

Im Mittel traten die Beschwerden nach 32,2 Gy auf (Spannweite 12,6 Gy bis 59,4 Gy).

Die zweithäufigste Nebenwirkung, die bei 39 Patienten (55,7 %) auftrat, ist die Diarrhö.

10 Patienten klagten erstmals nach 16,0 Gy über Durchfall. Bei den restlichen Patienten lag die kritische Bestrahlungsdosis für das Auftreten von Durchfall zwischen 14,4 Gy und 60,0 Gy. Im Mittel trat der Durchfall nach 33 Gy auf.

23 Patienten (32,9 %) gaben nach einer Bestrahlungsdosis von 9,0 Gy bis 50,0 Gy ein Brennen bei Miktion an (Mittelwert = 33,6 Gy).

15 Patienten (21,4 %) klagten nach einer Dosis von 16,0 Gy bis 59,4 Gy über brennende Schmerzen beim Stuhlgang. Im Mittel traten die Schmerzen nach 37,0 Gy auf.

Bei je 2 Patienten (2,9 %) kam es zur Stuhlinkontinenz unter der Therapie bzw. zu Blasenentleerungsstörungen.

Ein Patient entwickelte nach 38,0 Gy Gesamtdosis eine Stuhlinkontinenz und ein Patient nach 45,0 Gy (Mittelwert = 41,5 Gy). Blasenentleerungsstörungen zeigten sich erstmals nach 16,0 Gy bzw. nach 52,2 Gy (Mittelwert = 34,1 Gy).

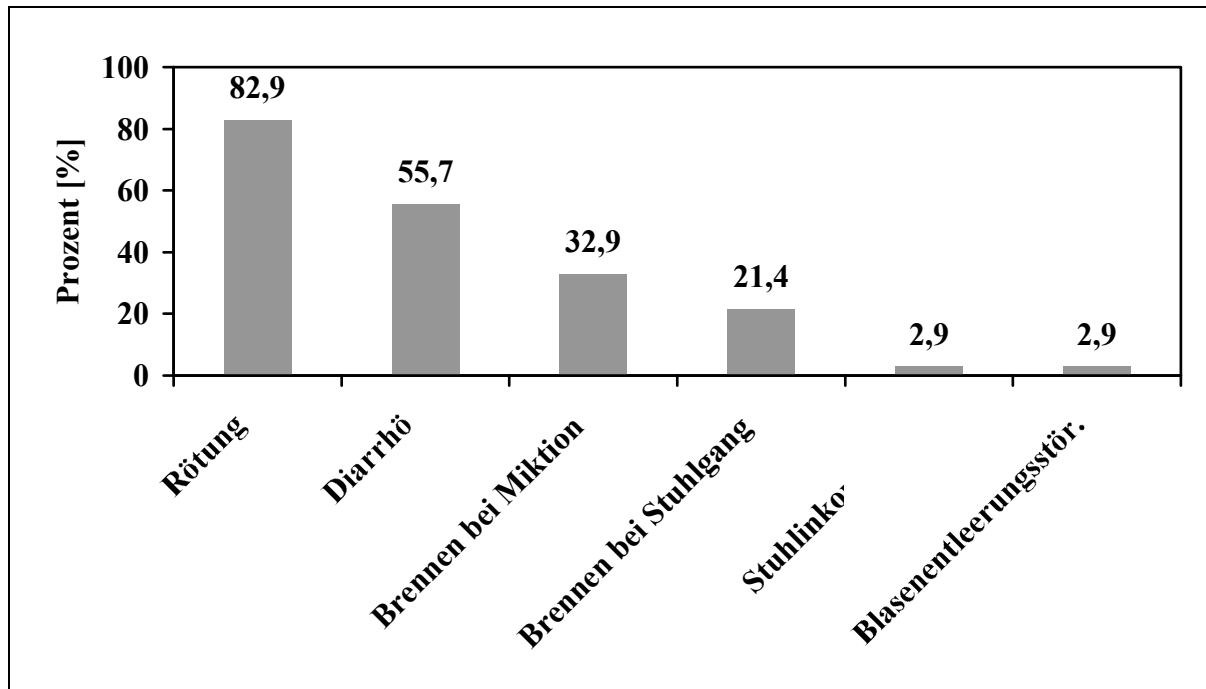


Abb. 25: akute Nebenwirkungen

Ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,05$) zwischen der Höhe der Gesamtdosis und dem Auftreten von Nebenwirkungen zeigte sich nur bei Diarrhö. Ab einer Gesamtdosis von 55,8 Gy stieg die Häufigkeit stark an und nach 59,4 Gy klagten 13 Patienten (18,6 %) über Durchfall.

Subakute und chronische Nebenwirkungen

Abbildung 26 zeigt, über welche Nebenwirkungen die Patienten noch einige Zeit nach der Therapie klagten.

40 der bestrahlten Patienten (57,1 %) wiesen noch bis zu 42 Monate nach Therapie eine Rötung im Bestrahlungsgebiet auf, wobei die Hälfte dieser Patienten nach einem Jahr keine Beschwerden mehr angaben. 18/58 Patienten mit Rötungen der Perianalhaut während der Therapie bekamen die Hautreizungen direkt nach der Bestrahlung mit intensiver Hautpflege unter Kontrolle und klagten nach Therapieende nicht mehr über Probleme. Im Mittel traten die Beschwerden bis zu 6,1 Monate nach Therapie auf.

Bei 7/39 Patienten mit Diarrhö während der Therapie hatte sich der Stuhlgang unmittelbar nach dem Ende der Bestrahlung normalisiert. Die restlichen 32 dieser Patienten gaben noch bis zu 114 Monate nach Therapie Stuhlgangprobleme dieser Art an. Über die Hälfte dieser Patienten ($n = 16$) waren bereits nach 4 Monaten beschwerdefrei. Im Mittel hielten die Stuhlgangprobleme bis zu 9,9 Monate nach der Bestrahlung an.

7/23 Patienten mit Brennen bei Miktio unter der Therapie gaben direkt nach Abschluss der Bestrahlung keine Schmerzen mehr an. Die anderen 16 dieser Patienten klagten noch bis zu 46 Monaten nach der Therapie über ähnliche Beschwerden. Auch hier hatten über die Hälfte dieser Patienten ($n = 8$) die Nebenwirkung 4 Monate nach Therapieende unter Kontrolle. Im Mittel waren die Beschwerden 8,1 Monate nach Ende der Therapie abgeklungen.

Während der Therapie klagten 15 Patienten über brennende Schmerzen beim Stuhlgang.

Bei 4 dieser Patienten zeigten sich die Beschwerden nur während der Therapie. 11 Patienten jedoch gaben noch bis zu 21 Monaten nach Ende der Bestrahlung diese Schmerzen an (Mittelwert 4,7 Monate).

5 Patienten litten bis zu 114 Monaten nach der Therapie (Mittelwert 26,8 Monate) unter Stuhlinkontinenz.

Bis zu 6 Monaten nach der Therapie (Mittelwert 4 Monate) beklagten sich 6 Patienten über Blasenentleerungsstörungen.

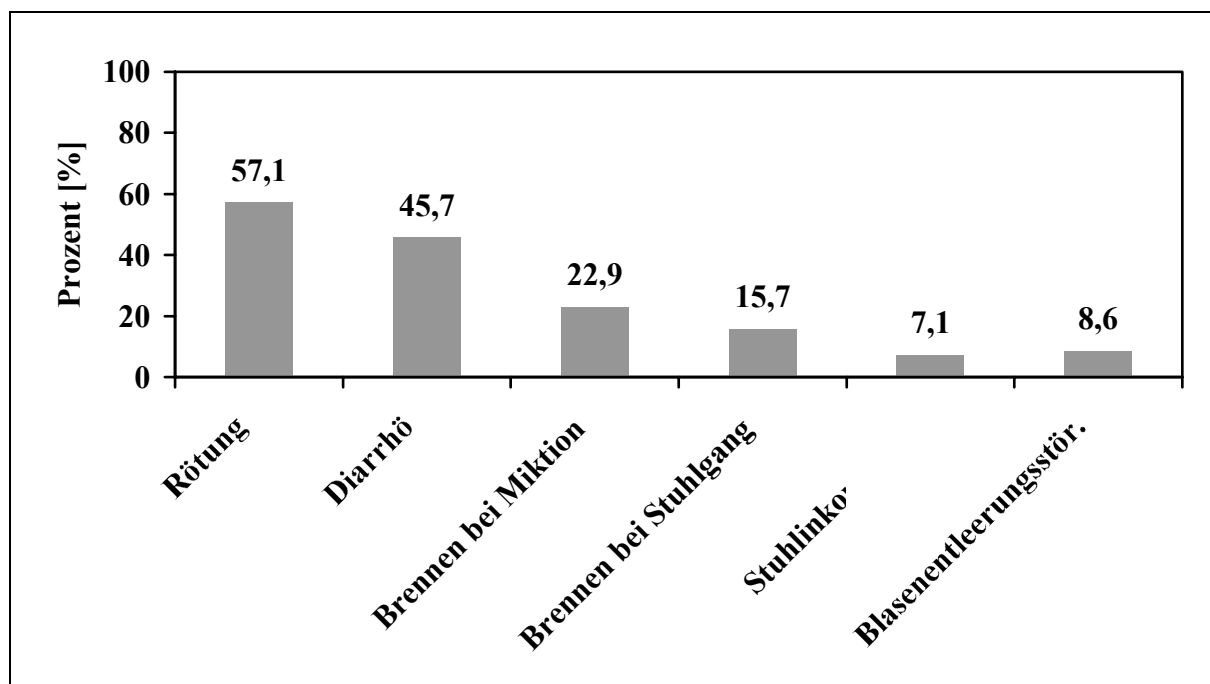


Abb. 26: subakute und chronische Nebenwirkungen

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,05$) zwischen der Gesamtdosis und den Nebenwirkungen, die nach der Therapie noch für einige Zeit anhielten.

Es zeigt sich, dass besonders ab einer Gesamtdosis von 56,0 Gy die Wahrscheinlichkeit stieg, nach der Therapie an einer Rötung der Perianalhaut und an Durchfall zu leiden.

5.7 Tumorrezidive und deren Therapie

5/70 Patienten stellten sich mit einem Rezidiv des Analkanalkarzinoms zu einer kombinierten Radiochemotherapie in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie in Jena vor. Bei 3 Patienten wurde primär der Tumor lokal exzidiert. Nach 7, 48 bzw. 144 Monaten entwickelten diese Patienten ein lokales Rezidiv und wurden dann mit einer Radiochemotherapie behandelt. Einer dieser Patienten verstarb nach 28 Monaten.

Ein Patient erhielt primär eine abdominoperineale Rektumexstirpation mit Anus praeter-Anlage und stellte sich nach 48 Monaten erneut mit einem Rezidiv zur Radiochemotherapie an der Universitätsklinik Jena vor.

Bei einem Patienten, der nach 26 Monaten ein Rezidiv des Analkanalkarzinoms entwickelte, ist die primäre Therapie nicht bekannt.

Rezidive nach der Therapie an der Universitätsklinik Jena

19/70 Patienten entwickelten nach der Bestrahlung ein Tumorrezidiv (Abb. 27).

Bei einem Patienten handelte es sich bereits um das zweite Rezidiv.

Im Mittel traten die Rezidive nach 12,8 Monaten (Spannweite 1 - 113 Monate) auf.

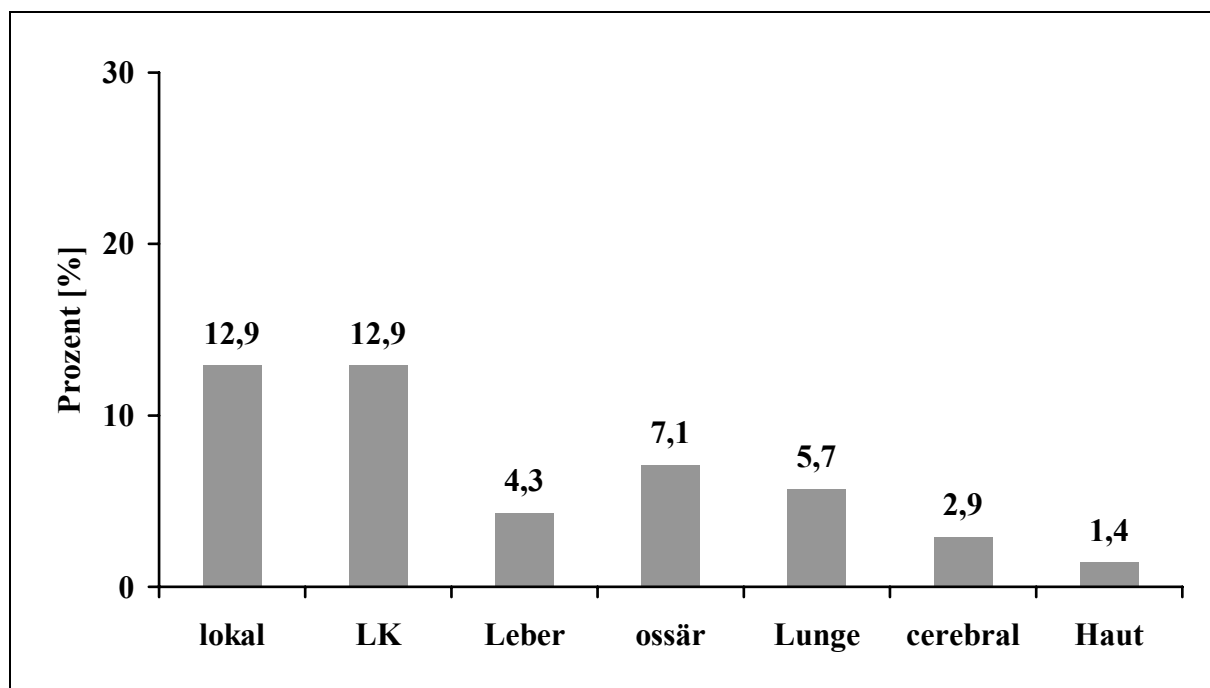


Abb. 27: Lokalisation der Rezidive (n = 70) (Mehrfachnennungen möglich)

9/70 Patienten entwickelten ein lokales Rezidiv. Diese Rezidive traten im Mittel nach 19,3 Monaten auf (Spannweite 1 - 113 Monate). 4 Patienten verstarben innerhalb von 13 und 120 Monaten.

Die mittlere lokal tumorfreie Überlebenszeit beträgt 61,4 Monate (Abb. 28). Nach 5 Jahren waren 88,6 % der Patienten lokal tumorfrei.

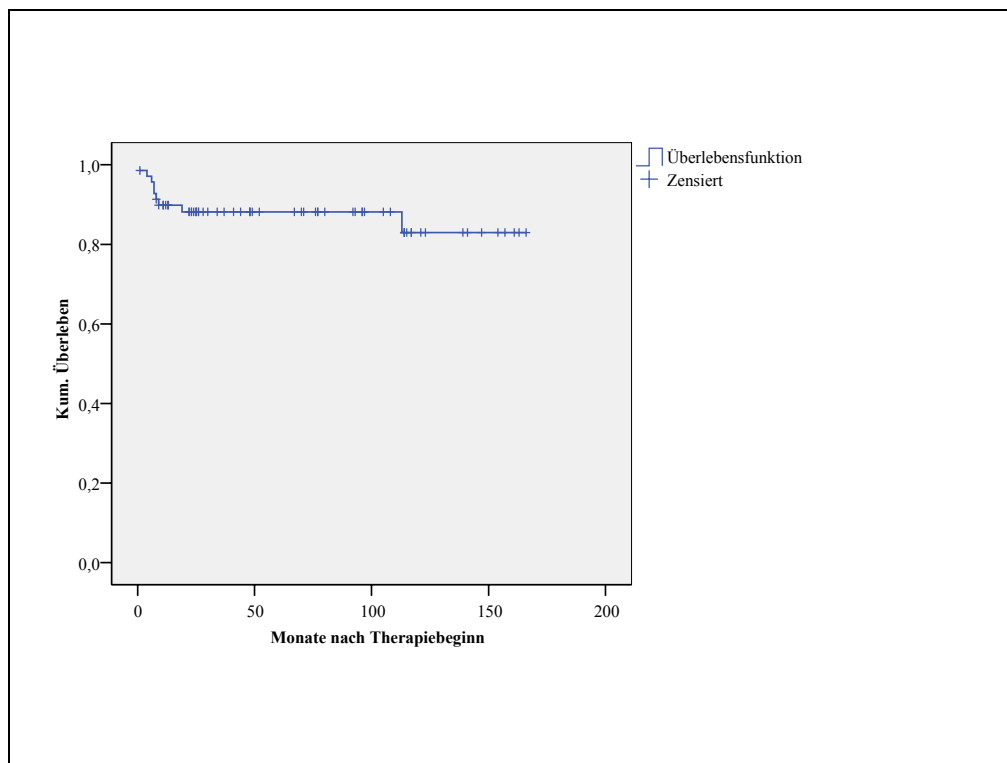


Abb. 28: lokal tumorfreies Überleben (n = 70)

9/70 Patienten entwickelten im Mittel nach 18,6 Monaten (Spannweite 2 - 113 Monate) Lymphknotenmetastasen. Alle 9 Patienten verstarben innerhalb von 11 und 120 Monaten.

Bei 5/70 Patienten manifestierte sich im Mittel nach 34 Monaten das Rezidiv in Form von ossären Metastasen (Spannweite 5 - 113 Monate). Vier der Patienten verstarben zwischen dem 13. und 147. Monat.

Bei 3/70 Patienten traten im Mittel nach 6,3 Monaten Lebermetastasen auf (Spannweite 3 - 10 Monate). Alle 3 Patienten verstarben innerhalb von 11 und 22 Monaten.

4/70 Patienten erlitten im Mittel nach 9,5 Monaten ein Rezidiv in Form von Lungenmetastasen (Spannweite 6 - 14 Monate). 4 dieser Patienten verstarben innerhalb von 11 und 14 Monaten.

Bei 2/70 Patienten traten im Verlauf der Erkrankung nach 10 und 13 Monaten cerebrale Metastasen auf. Beide Patienten verstarben nach 11 bzw. 13 Monaten.

Ein Patient entwickelte nach 3 Monaten dermale Metastasen und verstarb nach 22 Monaten.

12/70 Patienten entwickelten ein Rezidiv an nur einer Lokalisation, 5/70 Patienten zeigten Rezidive an 2 verschiedenen Lokalisationen und je 1/70 Patienten hatte Metastasen in 3 bzw. 4 verschiedenen Organen.

Betrachtet man die Verteilung der verschiedenen Lokalisationen der Rezidive getrennt nach dem Zeitpunkt des Auftretens des Rezidives, zeigt sich, dass in den ersten 6 Monaten nach Beendigung der Therapie gehäuft Lymphknotenmetastasen und lokale Rezidive auftraten.

Im Zeitraum von 7 bis 29 Monaten nach Therapie traten ebenfalls gehäuft lokale Rezidive, Lymphknotenmetastasen, aber auch ossäre Metastasen auf.

Jedoch lässt sich aufgrund der geringen Patientenzahlen keine signifikante Aussage treffen.

Die Kaplan-Meier-Kurve des tumorfreien Überlebens aller 70 Patienten zeigt, dass 19 Patienten (27,1 %) nach Therapie ein Rezidiv entwickelten (Abb. 29). Die mittlere tumorfreie Überlebenszeit beträgt 56,7 Monate (Median nicht erreicht). Die Patienten entwickelten das Rezidiv zwischen dem 1. und 113. Monat. Nach 5 Jahren waren 74,3 % der Patienten tumorfrei.

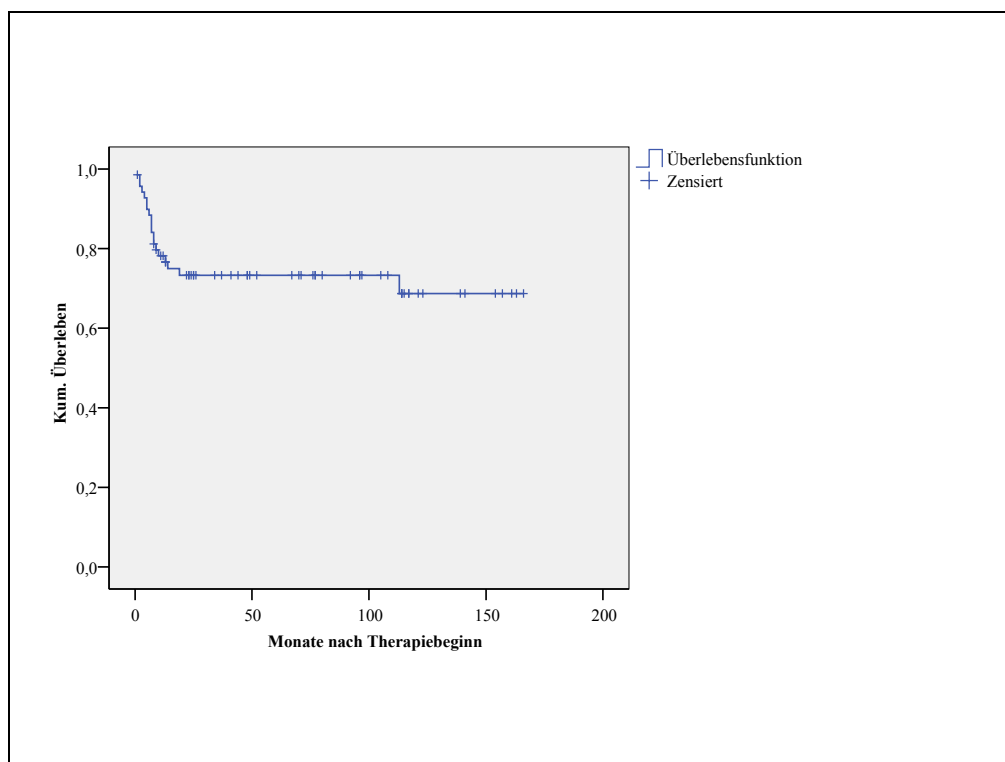


Abb. 29: Tumorfreies Überleben (n = 70)

Bei der Untersuchung der tumorfreien Überlebenszeiten ergab sich, dass weder das Geschlecht, die Altersgruppe, das Tumorstadium noch das Vorhandensein von Fernmetastasen ausschlaggebend für das Auftreten eines Rezidives nach der Therapie war.

Nur bei dem Lymphknotenstatus zeigte sich, dass die Patienten mit Metastasen der regionären Lymphknoten signifikant häufiger ($p < 0,05$) zu Rezidiven neigten. Jedoch sind auch hier die sehr unterschiedlichen Patientenzahlen zu berücksichtigen.

Bei der Frage, ob die verabreichte Gesamtdosis oder die Therapieform (alleinige Radiochemotherapie bzw. Radiochemotherapie und Operation) entscheidend für das Auftreten von Rezidiven ist, zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,05$).

Verstorbene Patienten

20 Patienten (28,6 %) verstarben während der Nachbeobachtungszeit. Die Todesursache dieser Patienten ist nicht bekannt.

Die Patienten verstarben in einem Zeitraum von 1 bis 147 Monaten nach Therapiebeginn. Die mittlere Überlebenszeit beträgt 66,1 Monate (siehe Abb. 30).

19 dieser Patienten wurden zuvor wegen eines Primärtumors und ein Patient aufgrund eines Rezidivtumors behandelt. Der Patient mit dem Rezidivtumor wurde primär lokal exzidiert, entwickelte 13 Monate nach der Radiochemotherapie ein zweites Rezidiv in Form von Lymphknotenmetastasen und verstarb nach 28 Monaten.

8 der verstorbenen Patienten wurden mit einer alleinigen Radiochemotherapie, 11 Patienten mit einer Radiochemotherapie und einer Operation und ein Patient mit einer alleinigen Radiotherapie behandelt.

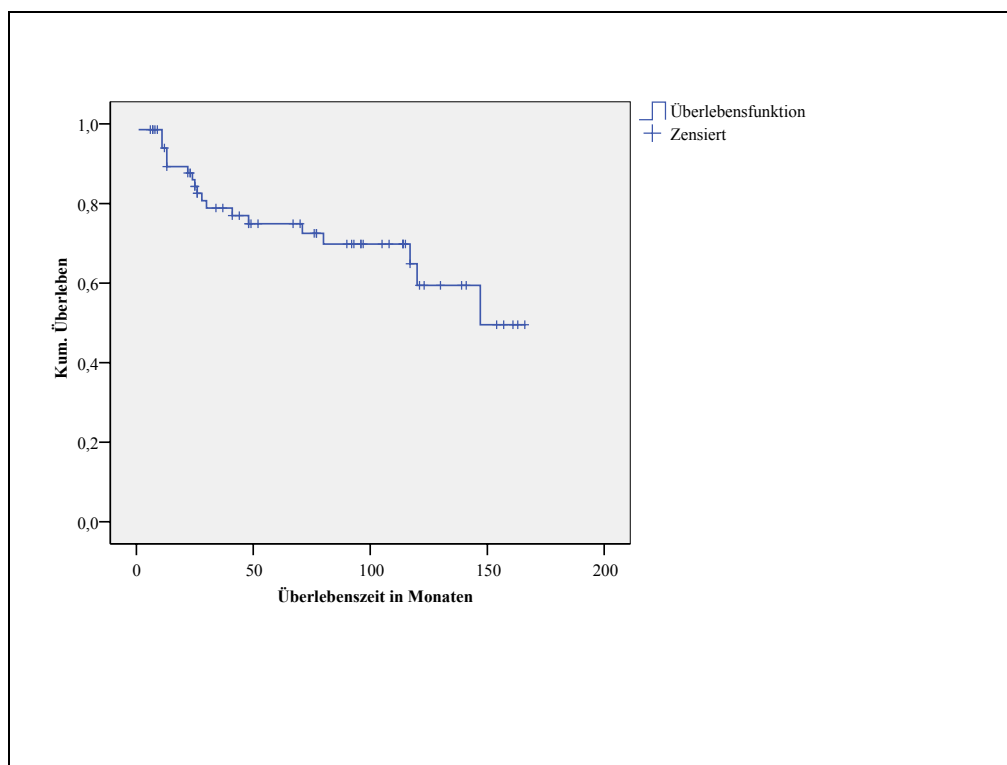


Abb. 30: Überlebensfunktion

6 Diskussion

Das Analkanalkarzinom ist mit einem Anteil von 1,5 % aller kolorektalen Karzinome ein seltener maligner Tumor (Grabenbauer 2004). Das Karzinom des Analkanals nimmt mit 85 % den größten Teil der Analkarzinome ein, die verbleibenden 15 % sind Analrandkarzinome (Trog und Wendt 1998, Grabenbauer 2004). Verschiedene Autoren zeigten, dass Tumoren des Analrandes eine bessere Prognose haben als Analkanaltumoren, seltener in viszerale Organe metastasieren und die kombinierte Radiochemotherapie bis auf wenige Ausnahmen der chirurgischen Therapie vorzuziehen ist (Greenall et al. 1985, Touboul et al. 1995, Peiffert et al. 1997, Trog und Wendt 1998, Bieri et al. 2001).

Die Inzidenz für Männer liegt bei 0,8/100.000 Einwohner und für Frauen bei 1,2/100.000 Einwohner. Die Inzidenz steigt bei beiden Geschlechtern mit zunehmendem Alter und beträgt nach dem 85. Lebensjahr bereits 4,7/100.000 Einwohner (Grabenbauer 2004, Johnson et al. 2004). Frisch et al. (1993) führten als Ursache der zunehmenden Inzidenz seit 1960 u. a. das veränderte Sexualverhalten sowie den steigenden Nikotinkonsum an.

Die häufigsten in der Literatur angegebenen Risikofaktoren sind: Rauchen, HIV-Infektion, Immunsuppression, Nierentransplantationen, Homosexualität (besonders bei Männern) und Infektionen mit den Humanen Papilloma Viren (besonders Typ 16) (Lorenz et al. 1991, Chadha et al. 1994, Deans et al. 1994, Ogunbiyi et al. 1994, Arends et al. 1997, Frisch et al. 1999, Mai et al. 2002, Grabenbauer 2004).

Hämorrhoiden, Fissuren, Fisteln und Abszesse gelten nicht als Risikofaktoren, sondern deren Symptome führen meist zur Diagnose eines bis dahin unentdeckten Karzinoms (Cummings 1997, Frisch et al. 2000, Byars et al. 2001, Grabenbauer 2004).

Mit 80 % die häufigste histologische Form des Analkanalkarzinoms ist das Plattenepithelkarzinom (Buchmann 1994). Eine besonders schlechte Prognose und ein hohes Risiko für Fernmetastasen hat das undifferenzierte Karzinom (Cummings 1997, Grabenbauer 2004).

Analkanalkarzinome penetrieren besonders in die Harnblase, bei Frauen zusätzlich in die Vagina und bei Männern in die Prostata (Penn 1986).

Die lymphatische Ausbreitung des Tumors findet sehr früh statt und hängt von der Lokalisation des Tumors ab (Grabenbauer 2004). So metastasieren hochsitzende Tumoren bevorzugt in mesenteriale und tiefsitzende in die inguinalen Lymphknoten (Cummings 1997). Die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung von Metastasen ist von der Größe, jedoch nicht von der Histologie des Tumors abhängig (Grabenbauer 2004).

Zu den häufigsten Symptomen zählen perianaler Blutabgang, Fremdkörpergefühl, Schmerzen und Unregelmäßigkeiten beim Stuhlgang (Dougherty und Evans 1985, Grabenbauer 2004).

Die Therapie der Wahl des Analkanalkarzinoms ist die kombinierte Radiochemotherapie (Flam et al. 1983, Nigro et al. 1983, Trog und Wendt 1998, Grabenbauer 2004). Als Standard-Chemotherapeutika gelten 5-Fluorouracil (5-FU) in Kombination mit Mitomycin C (MMC) oder Cisplatin (Grabenbauer et al. 1993, Grabenbauer 2004).

Neben der Tumorheilung ist der Kontinenzertahl ein wichtiges Ziel der Therapie des Analkanalkarzinoms. Bezüglich dieses Zieles ist die Radiochemotherapie der chirurgischen Therapie überlegen (Fuchshuber et al. 1997).

Die chirurgische Therapie wird nur noch in speziellen Einzelfällen, z.B. bei bereits fortgeschrittener Infiltration des Sphinkters oder bei trotz Radiochemotherapie persistierenden Tumoren, empfohlen (Nigro et al. 1981, Nigro et al. 1983, Papillon und Montbarbon 1987, Longo et al. 1994, Martenson et al. 1995, Stafford und Martenson 1998, Trog und Wendt 1998, Gerard et al. 1999, Grabenbauer 2004).

Anorektale Dysfunktionen, perianale Dermatitis, Diarrhö und hämatologische Störungen zählen zu den häufigsten Nebenwirkungen der Radiochemotherapie (Cummings et al. 1984, Cummings 1997). Mit einer Häufigkeit von 10 - 20 % treten des Weiteren schwere Nebenwirkungen, wie z.B. Stenosen und Stuhlinkontinenz auf (Bartelink et al. 1997, Trog und Wendt 1998).

Zu den wichtigsten in der Literatur beschriebenen prognostischen Faktoren zählen Größe, Lokalisation, Tiefenausdehnung und Differenzierung des Tumors sowie der Lymphknotenstatus bei Erstdiagnose (Goldman et al. 1987, Cummings 1990, Cummings 1997, Grabenbauer 2004).

Nach Studien von Golden und Horsley (1976) sowie Shepherd et al. (1990) sollte auch das Vorhandensein von Hautulzerationen und die DNA-Ploidie bei der Bestimmung der Prognose berücksichtigt werden.

Die Nachsorge sollte nach einem festgelegten Zeitplan regelmäßig durchgeführt werden, um mögliche Rezidive rechtzeitig erkennen und ggf. therapieren zu können. In den ersten zwei bis vier Jahren nach der Therapie kommt es gehäuft zu Rezidiven (Buchmann 1994). Die Therapie der Rezidive richtet sich danach, ob es sich um ein lokales Rezidiv oder um Fernmetastasen handelt.

Aufgrund der Seltenheit des Analkanalkarzinoms ergeben sich nur sehr geringe Patientenzahlen oder um dieses Problem auszugleichen, lange Beobachtungszeiträume. Während dieser Zeiträume können verschiedene Änderungen, z.B. neue Geräte oder veränderte Radiochemotherapieprotokolle, auftreten, was den Vergleich verschiedener Studien zusätzlich erschwert.

Die Gegenüberstellung und der Vergleich der Therapieergebnisse erfolgt anhand von Gesamtüberlebensraten, Tumorkontrollraten und kolostomiefreier Überlebensraten.

In der vorliegenden Studie konnte auf die Aussagekraft der Gesamtüberlebensrate nicht zurückgegriffen werden, da zwar 20 Patienten (28,6 %) während der Studie verstorben sind, jedoch die Todesursache nicht bekannt ist.

Aufgrund der unterschiedlichen Gruppengrößen der Patienten mit Primärtumoren ($n = 65$) und Rezidivtumoren ($n = 5$) sind statistisch signifikante Testverfahren dieser beiden Gruppen nicht möglich und es wird in dieser Studie darauf verzichtet.

In der vorliegenden Studie wurden im Zeitraum von Januar 1992 bis Dezember 2004 70 Patienten der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsklinik Jena retrospektiv untersucht.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Therapie des Analkanalkarzinoms an der Universitätsklinik in Jena und deren Erfolge aufzuzeigen. Es soll gezeigt werden, welche Faktoren (Begleiterkrankungen, Tumorgröße, Histologie usw.) möglicherweise Einfluss auf das tumorfreie Überleben haben. Dargestellt werden soll auch, welche Chemotherapeutika verwendet und mit welchen Dosen die Patienten bestrahlt worden sind sowie deren möglicher Zusammenhang mit Nebenwirkungen und Erfolgen der Therapie.

Das mittlere **Lebensalter** betrug 63,7 Jahre mit einer Altersspanne von 33 bis 87 Jahren. Die Zahlen zeigen, dass der Tumor keine Erkrankung des hohen Alters ist, sondern auch jüngere Patienten betroffen sind. 37 % der Patienten waren jünger als 60 Jahre.

In der Literatur ist das Durchschnittsalter der Patienten mit 60 bis 65 Jahren angegeben, was in dieser Studie belegt wurde (u. a. Schlienger et al. 1989, Cho et al. 1991, Doci et al. 1992, Grabenbauer et al. 1994, Doci et al. 1996, Cummings 1997, Klas et al. 1999).

Verschiedene Autoren zeigten, dass das **Geschlechterverhältnis** mit 4 : 1 bis 5 : 1 zugunsten der Frauen verschoben ist (Singh et al. 1981, Schlienger et al. 1989, Touboul et al. 1994, Jeffreys et al. 2006). In der vorliegenden Arbeit wurde dies bestätigt. 79 % der Patienten waren weiblichen und nur 21 % männlichen Geschlechtes.

Goldman et al. (1989) und Gerard et al. (1998) zeigten, dass das männliche Geschlecht ein prognostisch ungünstiger Faktor ist, jedoch kann diese Aussage in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Männer weisen mit 31,1 Monaten eine kürzere mittlere tumorfreie Überlebenszeit als Frauen mit 63,8 Monaten auf. Nach 5 Jahren waren nur 60 % der Männer, jedoch 78 % der Frauen tumorfrei. Bei der Betrachtung des Gesamtverlaufes zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die in der Literatur angegebenen Aussagen zu den **Risikofaktoren** konnten in der vorliegenden Studie aufgrund der fehlenden Kontrollgruppen bzw. fehlenden Angaben in den Krankenakten weder bestätigt, noch widerlegt werden.

30 % der Patienten gaben an, Raucher zu sein, ein Patient war HIV-positiv und keiner der Patienten war immunsupprimiert bzw. nierentransplantiert. Angaben über das Sexualverhalten sowie Angaben über Humane Papilloma Virusinfektionen waren bei keinem Patienten zu finden.

Als zusätzliche Risikofaktoren gelten frühere maligne Erkrankungen. 8 Patienten der vorliegenden Untersuchung zeigten in ihrer Eigenanamnese bereits eine maligne Erkrankung, jedoch sind diese Patientenzahlen zu gering, um signifikante Aussagen treffen zu können.

Häufige **Begleiterkrankungen** waren Hämorrhoiden (41 %), anorektale Fisteln (11 %) und Fissuren (7 %). Diese Häufigkeiten stimmen mit den Angaben verschiedener Autoren überein (Cummings 1997, Klas et al. 1999, Frisch et al. 2000, Byars et al. 2001).

Zu den häufigsten **Symptomen** zählen Schmerzen und Blutabgang beim Stuhlgang, Fremdkörpergefühl, Stuhlnunregelmäßigkeiten sowie Gewichtsabnahme (Dougherty und Evans 1985, Klas et al. 1999, Grabenbauer 2004).

Diese Häufigkeitsverteilungen konnten in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Schmerzen und Blutabgang beim Stuhlgang gaben 60 % bzw. 54 % der Patienten an, Stuhlnunregelmäßigkeiten zeigten sich bei 39 % und Miktionsbeschwerden bei 26 % der Patienten.

In der Literatur sind die Häufigkeitsverteilungen der verschiedenen **Histologie**-Typen wie folgt angegeben: 80 % Plattenepithelkarzinome (davon 70 % großzellige und 30 % basaloide), 10 % Adenokarzinome und 10 % Basalzell- bzw. kloakogene Karzinome (Boman et al. 1984, Cummings 1997, Klas et al. 1999, Joon et al. 1999, Grabenbauer 2004).

In der vorliegenden Studie verhält sich die Verteilung ähnlich. 51,4 % der Karzinome sind als großzellige, 18,6 % als basaloide, 2,9 % als kleinzellige Plattenepithelkarzinome, 10 % als Adeno- und 8,6 % als kloakogene Karzinome klassifiziert.

Gemäß Cummings Aussage (1997) erkrankten Frauen häufiger an basaloiden Karzinomen als Männer. In der vorliegenden Studie waren 84,6 % der Patienten mit einem basaloiden Tumor weiblich, jedoch lässt sich aufgrund der unterschiedlichen und zu geringen Patientenzahlen keine statistisch signifikante Aussage treffen.

Grabenbauer et al. (1994) wiesen in ihrer Studie darauf hin, dass der histologische Typ eines Tumors die lokale Tumorkontrollrate beeinflusst. Bei 55,6 % der Patienten, die nach der Therapie ein lokales Rezidiv entwickelten (n = 9), handelte es sich um ein Plattenepithelkarzinom und bei 22,2 %, und somit signifikant seltener, um ein Adenokarzinom.

Auch bei der Therapiewahl scheint der histologische Typ des Tumors keine Rolle gespielt zu haben. Die Wahl der Therapie fiel bei allen Typen etwa gleich häufig auf eine alleinige kombinierte Radiochemotherapie oder eine Radiochemotherapie in Verbindung mit einer chirurgischen Therapie.

In der Literatur sind keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den verschiedenen histologischen Formen angegeben (Beahrs und Wilson 1976, Singh et al. 1981, Frost et al. 1984, Dougherty und Evans 1985, Schlienger et al. 1989, Hughes et al. 1989, Shepherd et al. 1990, Klas et al. 1999).

In der vorliegenden retrospektiven Studie lässt sich aufgrund der geringen Patientenzahlen keine statistisch signifikante Aussage über das Gesamtüberleben der verschiedenen histologischen Formen treffen.

Die meisten Patienten dieser Studie (62,9 %) hatten bei der Diagnose einen Tumor kleiner als 5 cm im größten Durchmesser (T1/2).

Die Tumoren kleiner (T1/2) bzw. größer als 5 cm (T3/4) zeigten keine signifikanten Unterschiede im tumorfreien Überleben. Die mittlere tumorfreie Überlebenszeit der T1/T2-Tumoren (n = 44) lag bei 49,9 Monaten und die der T3/T4-Tumoren (n = 26) bei 71 Monaten. Jedoch sollten sowohl die unterschiedlichen Patientenzahlen, als auch die verschiedenen medianen Nachbeobachtungszeiten berücksichtigt werden. Die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten mit einem T1/T2-Tumor lag mit 46 Monaten unter der medianen Nachbeobachtungszeit der Patienten mit einem T3/T4-Tumor mit 61 Monaten.

Die Prognose und somit die Gesamtüberlebensrate, das tumorfreie Überleben und die lokale Tumorkontrollrate hängen signifikant von der **Tumorgröße** ab. Je größer der Tumor, desto schlechter die Prognose (Golden und Horsley 1976, Secco et al. 1987, Schneider et al. 1992, Grabenbauer et al. 1994, Touboul et al. 1995, Cummings 1997, Peiffert et al. 1997).

Die 5-Jahresüberlebensraten der T1/T2-Tumoren liegen zwischen 65 % und 94 % und die der T3/T4-Tumoren zwischen 35 % und 60 % (Peiffert et al. 1997, Klas et al. 1999, Grabenbauer 2004).

In der vorliegenden Studie beträgt die 5-Jahresüberlebensrate der T1/T2-Tumoren 81,8 % und der T3/T4-Tumoren 73,1 %.

Die tumorfreie Überlebensrate nach 5 Jahren liegt bei T1/T2-Tumoren zwischen 80 % und 90 %, die der T3/T4-Tumoren zwischen 40 % und 50 % (Myerson et al. 1995, Myerson et al. 2001). Nach 5 Jahren waren noch 75 % der Patienten der vorliegenden Studie mit einem T1/T2-Tumor und 73,1 % mit einem T3/T4-Tumor tumorfrei.

Eschwege et al. (1985) beschrieben in einer Studie, dass Tumoren größer als 5 cm häufiger zu lokalen Rezidiven, Metastasen und Nebenwirkungen während der Radiochemotherapie neigen. Diese Aussage konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. So waren nach 5 Jahren 86,4 % der Patienten mit einem Tumor kleiner als 5 cm und 92,3 % mit einem Tumor größer als 5 cm lokal tumorfrei.

Ein Einfluss der Tumorgröße auf die Kolostomierate konnte in dieser Studie nicht belegt werden. 84,1 % der Patienten mit einem T1/T2-Tumor und 61,5 % mit einem T3/T4-Tumor waren nach 5 Jahren kolostomiefrei.

Bei der Therapie und der Gesamtdosis der Bestrahlung zeigte sich zwischen den T-Stadien weder in der Literatur (Glimelius und Pahlman 1987) noch in der vorliegenden Studie ein Unterschied.

29 % der Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits **Lymphknotenmetastasen** auf.

Gerard et al. (2001) sowie Grabenbauer und Sauer (2002) zeigten, dass bei durchschnittlich 13 % der Patienten bei Erstdiagnose Lymphknotenmetastasen vorliegen.

Bei der Erstvorstellung liegen bei etwa 30 % der Patienten pelvine Lymphknotenmetastasen und bei 15 - 20 % inguinale Lymphknotenmetastasen vor (Damin et al. 2006).

Das Risiko für Lymphknotenmetastasen liegt bei kleinen oberflächlichen Karzinomen bei 10 %, bei mitbefallenem Sphinkter bei 30 % und bei 60 %, wenn das Gewebe hinter dem Sphinkter mitbetroffen ist (Cummings 1997).

Bei Tumoren im T1 Stadium treten sehr selten Lymphknotenmetastasen auf (Grabenbauer 2004). Diese Aussage konnte auch in der vorliegenden Studie bewiesen werden. Nur 17 % der Patienten mit einem T1-Tumor wiesen bei Erstdiagnose Lymphknotenmetastasen auf.

Bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen kommt es signifikant ($p < 0,05$) häufiger zu Rezidiven im Allgemeinen, jedoch nicht zu lokalen Rezidiven. 9 der 19 Patienten (47,4 %), die ein Rezidiv entwickelten, und 5 der 9 Patienten (55,6 %), die ein lokales Rezidiv entwickelten, hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Lymphknotenmetastasen.

11,4 % der Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Diagnose **Fernmetastasen** auf, was mit den Aussagen verschiedener Autoren übereinstimmt. Aufgrund der sehr geringen Zahl an Patienten mit Fernmetastasen ist eine prozentuale Angabe der verschiedenen Lokalisationen dieser Metastasen nicht sinnvoll.

Bei 5 - 10 % der Fälle werden Fernmetastasen diagnostiziert. 50 % der Fernmetastasen befinden sich in der Leber, 15 % in der Lunge, 25 % im Peritoneum und die restlichen 10 % verteilen sich auf die Haut und Knochen (Cummings 1997, www.onkodin.de).

Bei Tumoren kleiner als 4 cm liegt die Wahrscheinlichkeit bei 20 - 30 %, bei Tumoren größer als 6 cm bei 50 % (Cummings 1997).

Das mediane Überleben der Patienten mit Fernmetastasen und durchgeführter Radiochemotherapie wird in der Literatur mit etwa 12 Monaten angegeben (Tanum 1993).

Mit 58,6 % wiesen die meisten Patienten ein Karzinom des **Tumorstadiums** I oder II auf.

Die Aussage der Literatur, dass das Stadium ein wichtiger prognostischer Faktor ist (Goldman et al. 1989), konnte in dieser Studie belegt werden. Die Patienten mit einem Tumor im Stadium I bzw. II wiesen eine mittlere tumorfreie Überlebenszeit von 58,6 Monaten und die Patienten mit einem Tumor des Stadiums III bzw. IV von 54,1 Monate auf.

Das **Grading** ist ungünstig für statistische Aussagen, da die Bestimmung der Tumordifferenzierungsgrade an verschiedenen Kliniken stattfand und nicht von ein und derselben Person durchgeführt wurde und somit Schwankungen unterliegt. In der Literatur wird der Tumordifferenzierungsgrad 1 prognostisch günstiger beurteilt, als Grad 2 oder 3 (Golden und Horsley 1976). Dies konnte in der vorliegenden Studie nicht belegt werden.

Seit 1960 hat sich ein Wandel in der **Therapie** des Analkanalkarzinoms vollzogen. Die kombinierte Radiochemotherapie löste die chirurgische Therapie ab und zeigt deutliche Vorteile gegenüber der alleinigen Radiotherapie (Sischy et al. 1980, Nigro et al. 1983, Papillon et al. 1987).

Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse der vorliegenden Studie differenziert nach den durchgeführten Therapieformen.

Tab 6: Ergebnisse der vorliegenden Studie (nach 5 Jahren)

Therapie	Pat.-zahl	mittlere Gesamtdosis	tumorfrees Überleben	Lokale Tumor-kontrollrate	Kolostomiefrees Überleben
insgesamt	70	55,4 Gy	74,3 %	88,6 %	75,7 %
RT	4	46,6 Gy	50,0 %	75,0 %	50,0 %
RCT-insg.	66	55,9 Gy	75,8 %	89,4 %	77,3 %
nur RCT	32	56,7 Gy	84,4 %	96,9 %	100,0 %
RCT+OP	34	55,1 Gy	67,7 %	82,4 %	55,9 %
mit MMC	59	56,5 Gy	71,2 %	86,4 %	74,6 %
ohne MMC	7	50,3 Gy	85,7 %	100,0 %	71,4 %

Die Patienten der vorliegenden Studie wurden entweder prä- oder postoperativ bestrahlt, aber die Therapie in der Universitätsklinik Jena bestand bei keinem der Patienten aus einer alleinigen chirurgischen Therapie.

Insgesamt unterzogen sich 52,9 % der Patienten (n = 37) im Verlauf ihrer Erkrankung einer Operation. 19/37 dieser Patienten wurden lokal exzidiert, 17/37 erhielten eine abdomino-perineale Rektumamputation mit Anus-praeter-Anlage und bei 10/37 wurden die inguinalen Lymphknoten entfernt. Die allgemeine Kolostomierate liegt bei 24,3 %.

Tabelle 7 (Cummings 1997) gibt die Ergebnisse aus 3 Studien über die Effektivität der alleinigen chirurgischen Therapie des Analkanalkarzinoms wider.

Tab. 7: Chirurgische Therapie des Analkanalkarzinoms (Cummings 1997)

Autoren	APR			lokale Exzision		
	Pat.zahl	5-JÜR	Rezidivrate	Pat.zahl	5-JÜR	Rezidivrate
Hardcastle und Bussey	92	48 %	27 %	38	63 %	34 %
Greenall et al.	114	56 %	32 %	42	62 %	48 %
Boman et al.	120	68 %	34 %	17	88 %	18 %

Die 5-Jahresüberlebensrate bei abdominoperinealer Rektumamputation liegt bei guten 48 - 68 % (Tab. 6), jedoch ist diese Therapieform mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität, z.B. Inkontinenz, verbunden (Nigro 1984, Zelnick et al. 1992).

An der Universitätsklinik in Jena waren nach 5 Jahren noch 75,7 % der Patienten kolostomiefrei.

Eine alleinige Radiotherapie erhielten 4 Patienten. 50 % dieser 4 Patienten waren nach Ende der Radiotherapie kolostomiefrei. Ein Patient erlitt während der Nachbeobachtungszeit ein lokales Rezidiv und ein Patient ossäre Metastasen (Tab. 6).

Verglichen mit den Angaben der Literatur (Tab. 8) zeigt sich, dass in der vorliegenden Studie bei durchschnittlich gleicher Gesamtdosis eine bessere lokale Kontrolle und eine vergleichbare Kolostomierate erreicht wurde. Jedoch sollten die sehr unterschiedlichen Patientenzahlen berücksichtigt werden.

Die 5-Jahresüberlebensrate bei alleiniger Radiotherapie wird in der Literatur zwischen 71 % und 84 % angegeben. Die lokale Tumorkontrolle liegt zwischen 57 % und 79 % und die Kolostomiefreie Überlebensrate zwischen 69 % und 80 % (Cummings et al. 1982, Cummings et al. 1984, Doggett et al. 1988, Vordermark et al. 1999, Vordermark et al. 2001, Weber et al. 2001).

Tab. 8: Resultate nach alleiniger Radiotherapie (Cummings 1997, Trog und Wendt 1998, Grabenbauer 2004)

Autor	Dosis	Lokale Kontrolle	Kolostomiefreie 5-JÜR	5-JÜR
Newman et al. (1992)	50 Gy	65 - 81 %	k. A.	66 %
Otim-Oyet et al. (1990)	60 - 65 Gy	47 - 68 %	k. A.	52 %
Dogget et al. (1988)	63 Gy	77 %	k. A.	92 %
Eschwege et al. (1985)	60 - 65 Gy	71 - 91 %	50 - 91 %	33 - 61 %
Ng.Ying Kin et al. (1988)	39 Gy	75 %	69 %	61 %
Papillon et al. (1987)	30 - 42 Gy	76 - 90 %	53 - 76 %	58 - 80 %
Schlienger et al. (1989)	55 - 65 Gy	61 - 74 %	55 %	68 %
Cummings et al. (1991)	45 - 55 Gy	56 %	k. A.	68 %
Touboul et al. (1994)	62,5 Gy	80 %	57 %	76 %
Cantril et al. (1983)	65 Gy	80 %	k. A.	79 %

66 % der Patienten wurden mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy bestrahlt. 86 % erhielten nach der Gesamtdosis von 45,0 Gy einen zusätzlichen Boost. Die mittlere Gesamtdosis beträgt 55,4 Gy (Median 59,5 Gy).

66 Patienten wurden mit einer kombinierten Radiochemotherapie behandelt. 32/66 Patienten erhielten nur eine Radiochemotherapie und 34/66 Patienten wurden zusätzlich operiert.

51/66 Patienten mit Radiochemotherapie waren nach Ende der Therapie in Jena kolostomiefrei (Kolostomierate 22,7 %).

17/19 Patienten, die während der Nachbeobachtungszeit ein Rezidiv erlitten, waren zuvor mit einer kombinierten Radiochemotherapie an der Universitätsklinik Jena behandelt worden (Tab. 6).

Die 5-Jahresüberlebensrate bei kombinierter Radiochemotherapie wird in der Literatur zwischen 65 % und 94 % angegeben, die lokale Tumorkontrolle liegt zwischen 69 % und 93 % und die kolostomiefreie Überlebensrate zwischen 76 % und 84 % (Michaelson et al. 1983, Cummings et al. 1984, Greenall et al. 1985, Miller et al. 1991, Sommer et al. 1991, Dubois et al. 1991, Tanum et al. 1991, Cummings 1992, Papillon et al. 1992, Grabenbauer et

al. 1993, Grabenbauer et al. 1994, Gerard et al. 1998, Weber et al. 2001, Grabenbauer 2004). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie belegten diese Daten.

In einer Studie von Bosset et al. (2003) wurde die Pause zwischen den Zyklen der Radiochemotherapie von 6 auf zwei Wochen verkürzt und es zeigten sich bessere Ergebnisse in der lokalen Tumorkontrollrate (88 % vs. 68 %), der Kolostomiefreiheit (81 % vs. 72 %) sowie der Spättoxizität (16 % vs. 38 %) und des Gesamtüberlebens (81 % vs. 70 %). Untersucht wurden in den Jahren von 1996 bis 1999 27 Frauen und 16 Männer im Alter von 37 bis 75 Jahren.

Weber et al. (2001) stellten fest, dass die lokale Tumorkontrolle abnimmt, wenn die Pause zwischen den Zyklen länger als 5 Wochen andauert.

Die beiden randomisierten Studien (Tab. 9; EORTC, ULCCCR) sollten die Frage beantworten, ob die kombinierte Radiochemotherapie der alleinigen Radiotherapie in der lokalen Tumorkontrolle und im Gesamtüberleben überlegen ist.

Es zeigte sich, dass einerseits das Auftreten von Toxizitäten bei der Radiochemotherapie stieg, andererseits jedoch die lokale Tumorkontrollrate, das Gesamtüberleben und das kolostomiefreie Überleben (40 % vs. 72 %) verbessert werden konnten. Die Quote der lokal persistierenden Tumoren (59 % vs. 36 %) und der Rezidive wurde gesenkt (UKCCCR 1996, John et al. 1996, Myerson 1997).

Tab. 9: Ergebnisse von randomisierten Studien, die eine alleinige Radiotherapie mit der Radiochemotherapie verglichen (Grabenbauer 2004)

Studie	Patienten	Lokale Kontrolle		Gesamtüberleben	
		RT	RCT	RT	RCT
EORTC	110	52 %	70 %	65 %	72 %
UKCCCR	585	39 %	61 %	58 %	65 %

Auch andere Autoren bewiesen die Überlegenheit der kombinierten Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen Radiotherapie (Nigro et al. 1983, Nigro et al. 1984, Wagner et al. 1994, Allal et al. 1997, Cummings 1997, Grabenbauer et al. 1998, Trog und Wendt 1998, Allal et al. 1999). Dennoch kann die alleinige Radiotherapie den Tumor mit einer akzeptablen Morbidität kontrollieren (Cantril et al. 1983). Die komplette und partielle Remissionsrate kann durch die kombinierte Radiochemotherapie im Vergleich zur Radiotherapie ebenfalls verbessert werden (Sischy et al. 1982, Dunst et al. 1987, Tanum et al. 1991, Doci et al. 1992, Bartelink et al. 1997, Peiffert et al. 1997).

59 Patienten bekamen im Rahmen einer Chemotherapie eine Kombination von 5-Fluorouracil und Mitomycin C, 7 Patienten erhielten nur 5-Fluorouracil.

Die Kolostomierate der Radiochemotherapie mit Mitomycin C beträgt 25,4 %. Die Kolostomierate der Radiochemotherapie ohne Mitomycin C liegt bei 28,6 %. Einer dieser Patienten erlitt ein Rezidiv (Tab. 6).

Verschiedene Autoren konnten zeigen, dass durch den Einsatz von Mitomycin C das Risiko von Toxizitäten erhöht wird, aber die lokale Tumorkontrolle, das Gesamtüberleben sowie das kolostomiefreie Überleben verbessert werden kann (Tab. 10) (Cummings et al. 1993, Doci et al. 1996, Flam et al. 1996, Bartelink et al. 1997, Gerard et al. 1998, Trog und Wendt 1998, Gerard et al. 1999, Gerard et al. 2001). Die vorliegenden Daten zeigen ebenfalls eine Verbesserung des kolostomiefreien Überlebens durch den Einsatz von Mitomycin C. Jedoch konnte diese Verbesserung in der Literatur nicht aufgezeigt werden (Tab. 6).

Diese Unterschiede lassen sich durch die zu unterschiedlichen Patientenzahlen der vorliegenden Studie zwischen diesen beiden Gruppen (59 vs. 7 Patienten) erklären.

Tab. 10: Resultate der Radiochemotherapie mit Mitomycin C (Cummings 1997, Trog und Wendt 1998, Grabenbauer 2004)

Autor	Lokale Tumorkontrolle	Kolostomiefreie Überlebensrate	5-JÜR
Leichman et al. (1985)	70 - 91 %	k. A.	80 %
Nigro et al. (1987)	89 %	k. A.	82 %
Papillon et al. (1987)	81 %	k. A.	k. A.
Sischy et al. (1989)	64 - 85 %	k. A.	73 %
Tanum et al. (1991)	84 %	k. A.	72 %
Pappillon et al. (1991)	90 %	87 %	63 %
Cummings et al. (1991)	86 %	88 %	76 %
Doci et al. (1992)	53 - 74 %	k. A.	81 %
Schneider et al. (1992)	74 - 95 %	k. A.	77 %
Grabenbauer et al. (1993)	83 %	80 %	71 %
Allal et al. (1993)	66 %	66 %	61 %
Grabenbauer et al. (1994)	69 %	k. A.	78 %
Grabenbauer et al. (1998)	88 %	86 %	81 %

Die kolostomiefreie Überlebensrate bei Radiochemotherapie mit Cisplatin ist zu vergleichen mit der Überlebensrate bei Verwendung von Mitomycin C (Wagner et al. 1994, Gerard et al. 1998).

In Tabelle 11 ist dargestellt, dass die 5-Jahresüberlebensrate zwischen 73 % und 94 % liegt (Faivre et al. 1999). Im Vergleich zur Radiochemotherapie ohne Cisplatin konnte die 5-Jahresüberlebensrate (94 % vs. 81 %) und die lokale Tumorkontrolle (85 % vs. 77 %) durch den Einsatz von Cisplatin verbessert werden (Rich et al. 1993).

Tab. 11: Resultate der Radiochemotherapie mit Cisplatin (Cummings 1997)

Autor	Lokale Tumorkontrolle	Responserate	5-JÜR
Martenson et al. (1996)	68 %	k. A.	k. A.
Rich et al. (1993)	89 %	k. A.	94 %
Wagner et al. (1994)	k. A.	92 %	75 %
Brunet et al. (1990)	k. A.	89 %	k. A.
Svensson et al. (1993)	k. A.	100 %	k. A.
Roca et al. (1990)	k. A.	72 %	87 %
Gerard et al. (1998)	71 %	k. A.	84 %
Wagner et al. (1994)	78 %	k. A.	54 - 94 %
Peiffert et al. (2001)	k. A.	k. A.	73 %

Die Ergebnisse in der Literatur konnten in der vorliegenden Studie weder belegt, noch widerlegt werden, da kein Patient mit Cisplatin therapiert wurde.

Auf die Häufigkeitsverteilung des Auftretens von akuten **Toxizitäten** und Spättoxizitäten wurde bereits eingegangen.

Mit zunehmender Gesamtdosis stieg das Risiko für das akute Auftreten von Diarrhö sowie das Auftreten der Spätfolgen Diarrhö und Rötung des Bestrahlungsgebietes signifikant ($p < 0,05$).

Die Rötung der bestrahlten Haut nach der Therapie fand sich signifikant häufiger bei den Patienten, die eine kombinierte Radiochemotherapie erhielten, im Vergleich zu Patienten mit alleiniger Radiotherapie. Weitere signifikante Unterschiede bei akuten Toxizitäten und Spättoxizitäten zwischen Radiochemotherapie und Radiotherapie fanden sich nicht.

Zwischen der Radiochemotherapie mit oder ohne Mitomycin C bzw. zwischen einer zur Radio(chemo)therapie zusätzlich durchgeführten chirurgischen Therapie im Vergleich zur alleinigen Radio(chemo)therapie fanden sich in Bezug auf das Auftreten von Nebenwirkungen keine signifikanten Unterschiede.

Verschiedene Autoren (Tab. 12) zeigten, dass die Radiochemotherapie der Radiotherapie überlegen ist, aber mit mehr Toxizitäten gerechnet werden muss (Roed et al. 1996).

Tab. 12: Operationspflichtige Spätfolgen der Radio(chemo)therapie

Autor	Inzidenz	Dosis (Gy)
<u>Radiotherapie</u>		
Cantril et al. (1983)	9 %	55 - 65
Eschwege et al. (1985)	14 %	60 - 65
Ng Ying Kin et al. (1988)	13 %	61
Schlienger et al. (1989)	10 %	55 - 65
Cummings et al. (1991)	14 %	50
Papillon et al. (1991)	3 %	62
Wagner et al. (1994)	12 %	50
<u>Radiochemotherapie</u>		
Papillon et al. (1987)	< 5 %	42
Sischy et al. (1989)	3 %	40,8
Pipard et al. (1991)	0 %	45
Cummings et al. (1991)	12 %	50
Schneider et al. (1992)	7 %	50
Wagner et al. (1994)	6,7 %	50
Flam et al. (1996)	2 %	45 - 50
Bartelink et al. (1996)	36 %	60 - 65
Doci et al. (1997)	4 %	54 - 60
Grabenbauer et al. (1998)	3 %	50
Gerard et al. (1998)	15 %	62

7 Schlussfolgerung - Fazit für die Praxis

Obwohl das Analkanalkarzinom mit 0,8 Neuerkrankungen/100.000 Männer und 1,2 Neuerkrankungen/100.000 Frauen ein eher seltenes kolorektales Karzinom ist, hat sich seit 1960 im Hinblick auf die ideale Therapie viel getan.

Die in der Literatur angegebenen epidemiologischen Daten konnten in der vorliegenden Studie bestätigt werden.

Mit 78 % war das weibliche Geschlecht deutlich häufiger betroffen, als das männliche (22 %). Die Patienten waren im Durchschnitt 63,8 Jahre alt. Das Geschlecht hat keinen Einfluss auf die Prognose.

Als Frühsymptome wurden sehr häufig Schmerzen beim Stuhlgang, Blutauflagerungen und Stuhlunregelmäßigkeiten angegeben, die die Patienten erstmals zum Arzt führten. Auch Begleiterkrankungen wie Hämorrhoiden, Fisteln und Fissuren oder andere mit dem Analkanal oder Anus assoziierte Erkrankungen führten zur Diagnose des Analkanalkarzinoms.

Wie in der Literatur angegeben, zeigte sich auch in dieser Studie, dass es sich histologisch meist um ein Plattenepithel- oder seltener ein Adenokarzinom handelte.

Bezüglich der Therapiewahl, des lokal- tumorfreien, des tumorfreien sowie des kolostomie-freien Überlebens hatte die Histologie des Tumors keinen Einfluss.

Auch der Einfluss der Tumorgöße als prognostischer Faktor auf das Überleben und das Auftreten von Rezidiven konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden.

28,6 % der Patienten hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits Lymphknotenmetastasen und neigten im Verlauf ihrer Erkrankung stärker zu Rezidiven im Allgemeinen und zu lokalen Rezidiven. Somit stellte sich der Lymphknotenstatus als wichtiger prognostischer Faktor heraus.

11,4 % der Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Diagnose Fernmetastasen auf.

94 % der Patienten wurden mit einer kombinierten Radiochemotherapie und 6 % mit einer alleinigen Radiotherapie behandelt. Ein signifikanter Vergleich ist aufgrund der unterschiedlichen Patientenzahlen nicht möglich.

Patienten mit alleiniger Radiotherapie erhielten im Durchschnitt eine geringere Gesamtdosis als Patienten mit einer kombinierten Radiochemotherapie.

Etwa die Hälfte der Patienten, die eine kombinierte Radiochemotherapie erhielten, wurde zusätzlich operiert.

Patienten ohne zusätzliche chirurgische Therapie zeigten bessere Werte bezüglich des tumorfreien Überlebens, der lokalen Tumorkontrollrate sowie der Kolostomierate. Die Rolle des Mitomycin C konnte nicht eindeutig geklärt werden, da auch hier die unterschiedlichen Patientenzahlen einen signifikanten Vergleich unmöglich machten.

Die durchschnittliche Einzeldosis betrug 1,8 Gy. Fünfmal pro Woche wurde bis zu einer Dosis von 45 Gy bestrahlt und anschließend ein Boost bis zu einer durchschnittlichen Gesamtdosis von 55,4 Gy angeschlossen.

Mit zunehmender Gesamtdosis stieg auch das Auftreten von akuten Toxizitäten und Spättoxizitäten. Besonders häufig gaben die Patienten Rötungen der bestrahlten Haut, Diarrhö und Miktionsbeschwerden an.

Zusammenfassend lässt sich feststellen:

Das weibliche Geschlecht ist signifikant häufiger betroffen und das Alter ist kein sinnvoller Orientierungspunkt, da immer häufiger auch jüngere Patienten erkranken.

Bei Blutungen und Schmerzen beim Stuhlgang und bei Stuhlunregelmäßigkeiten sollte eine gewissenhafte Diagnostik zum Ausschluss eines Analkanalkarzinoms durchgeführt werden.

Als wichtiger prognostischer Faktor stellte sich in der vorliegenden Studie der Lymphknotenstatus, weniger die Histologie und Größe des Tumors heraus.

Therapeutisch ist eine kombinierte Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und Mitomycin C, trotz der stärkeren Nebenwirkungen, einer alleinigen Radiotherapie oder chirurgischen Therapie vorzuziehen. Wichtig ist hierbei der Erhalt der Kontinenz und somit auch der höheren Lebensqualität. Jedoch kann ein operativer Eingriff im Verlauf der Erkrankung notwendig werden.

8 Literatur und Quellenverzeichnis

Akhtar SS, Salim KP, Bano ZA. 1993. Symptomatic cardiotoxicity with high-dose 5-fluorouracil infusion: a prospective study. *Oncology*, 50(6):441-444.

Allal AS, Mermillod B, Roth AD, Marti MC, Kurtz JM. 1997. The impact of treatment factors on local control in T2-T3 anal carcinomas treated by radiotherapy with or without chemotherapy. *Cancer*, 79(12):2329-2335.

Allal AS, Laurencet FM, Reymond MA, Kurtz JM, Marti MC. 1999. Effectiveness of surgical salvage therapy for patients with locally uncontrolled anal carcinoma after sphincter-conserving treatment. *Cancer*, 86(3):405-409.

Allal AS, Obradovic M, Laurencet F, Roth AD, Spada A, Marti MC, Kurtz JM. 1999. Treatment of anal carcinoma in the elderly: feasibility and outcome of radical radiotherapy with or without concomitant chemotherapy. *Cancer*, 85(1):26-31.

Analkarzinom. *Internet*: http://www.onkodin.de/zms/content/e2/e9157/e9158/index_ger.html (Zugriff 06.12.2003, 17.15Uhr).

Anthony T, Simmang C, Lee EL, Turnage RH. 1997. Perianal mucinous adenocarcinoma. *J Surg Oncol*, 64(3):218-221.

Arends MJ, Benton EC, McLaren KM, Stark LA, Hunter JA, Bird CC. 1997. Renal allograft recipients with high susceptibility to cutaneous malignancy have an increased prevalence of human papillomavirus DNA in skin tumours and a greater risk of anogenital malignancy. *Br J Cancer*, 75(5):722-728.

Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez Gonzalez D, Peiffert D, van Glabbeke M, Pierart M. 1997. Concomitant Radiotherapy and Chemotherapy Is Superior to Radiotherapy Alone in the Treatment of Locally Advanced Anal Cancer: Results of a Phase III Randomized Trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol*, 15(5):2040-2049.

Basik M, Rodriguez-Bigas MA, Penetrante R, Petrelli NJ. 1995. Prognosis and recurrence patterns of anal adenocarcinoma. *Am J Surg*, 169(2):233-237.

Beahrs OH, Wilson SM. 1976. Carcinoma of the anus. *Ann Surg*, 184(4):422-428.

Becker HD, Hohenberger W, Junginger T, Schlag PM. 2002. Chirurgische Onkologie. Erste Aufl. Stuttgart, New York: Georg-Thieme-Verlag, 485-493.

Bieri S, Allal AS, Kurtz JM. 2001. Sphincter-conserving treatment of carcinomas of the anal margin. *Acta Oncol*, 40(1):29-33.

Boman BM, Moertel CG, O'Connell MJ, Scott M, Weiland LH, Beart RW, Gunderson LL, Spencer RJ. 1984. Carcinoma of the anal canal. A clinical and pathologic study of 188 cases. *Cancer*, 54(1):114-125.

Bonin SR, Pajak TF, Russell AH, Coia LR, Paris KJ, Flam MS, Sauter ER. 1999. Overexpression of p53 protein and outcome of patients treated with chemoradiation for carcinoma of the anal canal: a report of randomized trial RTOG 87-04. Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer*, 85(6):1226-1233.

Bosset JF, Roelofsen F, Morgan DAL, Budach V, Coucke P, Jager JJ, Van der Stehen-Banasik E, Trivi re N, St ben G, Puyraveau M, Mercier M. 2003. Shortened irradiation scheme, continuous infusion of 5-fluorouracil and fractionation of mitomycin C in locally advanced anal carcinomas. Results of a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *European Journal of Cancer*, 39:45-51.

Brady MS, Kavolius JP, Quan SH. 1995. Anorectal melanoma. A 64-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Dis Colon Rectum*, 38(2):146-151.

Buchmann P. 1994. Lehrbuch der Proktologie. Dritte Aufl. Bern, G ttingen, Toronto, Seattle: Hans Huber Verlag. 5-29, 71-83, 87-143.

- Buroker TR, Nigro N, Bradley G, Pelok L, Chomchai C, Considine B, Vaitkevicius VK. 1977. Combined therapy for cancer of the anal canal: a follow-up report. *Dis Colon Rectum*, 20(8):677-678.
- Byars RW, Poole GV, Barber WH. 2001. Anal carcinoma arising from condyloma acuminata. *Am Surg*, 67(5):469-472.
- Byfield JE, Calabro-Jones P, Klisak I, Kulhanian F. 1982. Pharmacologic requirements for obtaining sensitization of human tumor cells in vitro to combined 5-Fluorouracil or fluorouracil and X rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 8(11):1923-1933.
- Cann AJ. 2004. Mathe für Biologen. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA.
- Cantril ST, Green JP, Schall GL, Schaupp WC. 1983. Primary radiation therapy in the treatment of anal carcinoma. *International Journal Radiat Oncol Biol Phys*, 9:1271-1278.
- Carter JJ, Madeleine MM, Shera K, Schwartz SM, Cushing-Haugen KL, Wipf GC, Porter P, Daling JR, McDougall JK, Galloway DA. 2001. Human papillomavirus 16 and 18 L1 serology compared across anogenital cancer sites. *Cancer Res*, 61(5):1934-1940.
- Chadha M, Rosenblatt EA, Malamud S, Pisch J, Berson A. 1994. Squamous-cell carcinoma of the anus in HIV-positive patients. *Dis Colon Rectum*, 37(9):861-865.
- Cho CC, Taylor CW, Padmanabhan A, Arnold MW, Aguilar PS, Meesig DM, Hartmann RS, Khanduja KS, Rahman SM, Stewart WR. 1991. Squamous-cell carcinoma of the anal canal: management with combined chemo-radiation therapy. *Dis Colon Rectum*, 34(8):675-678.
- Cotter SE, Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F, Malyapa RS, Fleshman JW, Birnbaum EH, Wang X, Abbey E, Tan B, Kodner IJ, Hunt SR, Lowney JK, Mutch MG, Dietz DW, Myerson RJ. 2006. FDG-PET/CT in the evaluation of anal carcinoma. *Int J Rad Biol Phys*, 65(2):720-725.
- Cummings BJ, Thomas GM, Keane TJ, Harwood AR, Rider WD. 1982. Primary radiation therapy in the treatment of anal canal carcinoma. *Dis Colon Rectum*, 25(8):778-782.

- Cummings B, Keane T, Thomas G, Harwood A, Rider W. 1984. Results and toxicity of the treatment of anal canal carcinoma by radiation therapy or radiation therapy and chemotherapy. *Cancer*, 54(10):2062-2068.
- Cummings BJ. 1990. Anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 19(5):1309-1315.
- Cummings BJ. 1992. Concomitant radiotherapy and chemotherapy for anal cancer. *Semin Oncol*, 19:102-108.
- Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, Wong CS, Catton CN. 1993. Mitomycin in anal canal carcinoma. *Oncology*, 50(1):63-69.
- Cummings BJ. 1997. Anal Canal. In: Perez CA, Brady LW. Principles and Practice of Radiation Oncology. Dritte Aufl. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1511-1524.
- Daling JR, Sherman KJ, Hislop TG, Maden C, Mandelson MT, Beckmann AM, Weiss NS. 1992. Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. *Am J Epidemiol*, 135(2):180-189.
- Daling JR, Sherman KJ. 1992. Relationship between human papillomavirus infection and tumours of anogenital sites other than the cervix. *IARC Sci Publ*, (119):223-241.
- Damin DC, Rosito MA, Schwartzmann G. 2006. Sentinel lymph node in carcinoma of the anal canal: A review. *European Journal of Surgical oncology*, 32(3):247-252.
- Deans GT, McAleer JJ, Spence RA. 1994. Malignant anal tumours. *Br J Surg*, 81(4):500-508.
- Dietel M, Dudenhausen J, Suttrop N. 1995 . Harrisons Innere Medizin. 15. Aufl. Berlin, Wien: Blackwell- Wissenschaftsverlag GmbH, 1676.
- Doci R, Zucali R, Bombelli L, Montalto F, Lamonica G. 1992. Combined chemoradiation therapy for anal cancer. A report of 56 cases. *Ann Surg*, 215(2):150-156.

- Doci R, Zucali R, La Monica G et al. 1996. Primary chemoradiation therapy with fluorouracil and cisplatin for cancer of the anus: results in 35 consecutive patients. *Journal of Clinical Oncology*, 14:3121-5315.
- Doggett SW, Green JP, Cantril ST. 1988. Efficacy of radiation therapy alone for limited squamous cell carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 15(5):1069-1072.
- Dougherty BG, Evans HL. 1985. Carcinoma of the anal canal: a study of 79 cases. *Am J Clin Pathol*, 83(2):159-164.
- Dubois JB, Garrigues JM, Pujol H. 1991. Cancer of the anal canal: report on the experience of 61 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 20(3):575-580.
- Dunst J, Reichard U, Wolf N, Sauer R. 1987. Function-preserving treatment of anal cancer using simultaneous radio- and chemotherapy. *Dtsch Med Wochenschr*, 112(31-32):1201-1205.
- Ellenhorn JD, Enker WE, Quan SH. 1994. Salvage abdominoperineal resection following combined chemotherapy and radiotherapy for epidermoid carcinoma of the anus. *Ann Surg Oncol*, 1(2):105-110.
- Eschwege F, Laser P, Chavy A et al. 1985. Squamous cell carcinoma of the anal canal: treatment by external beam irradiation. *Radiotherapy Oncology*, 3:145-150.
- Faivre C, Rougier P, Ducreux M, Mitry E, Lusinchi A, Lasser P, Elias D, Eschwege F. 1999. 5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer. *Bull Cancer*, 86(10):861-865.
- Fenger C. 1991. Anal neoplasia and its precursors: facts and controversies. *Semin Diagn Pathol*, 8(3):190-201.
- Flam MS, John M, Lovalvo LJ, Mills RJ, Ramalho LD, Prather C, Mowry PA, Morgan DR, Lau BP. 1983. Definitive nonsurgical therapy of epithelial malignancies of the anal canal. A report of 12 cases. *Cancer*, 51(8):1378-1387.

- Flam MS, John M, Pajak T, Petrelli N et al. 1996. Role of Mitomycin in Combination With Fluorouracil and Radiotherapy, and of Salvage Chemoradiation in the Definitive Nonsurgical Treatment of Epidermoid Carcinoma of the Anal Canal: Results of a Phase III Randomized Intergroup Study. *Journal of Clinical Oncology*, 14:2527-2539.
- Fontana X, Lagrange JL, Francois E, Bourry J, Chauvel P, Sordage M, Lapalus F, Namer M. 1991. Assessment of "squamous cell carcinoma antigen" (SCC) as a marker of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Dis Colon Rectum*, 34(2):126-131.
- Frisch M, Melbye M, Moller H. 1993. Trends in incidence of anal cancer in Denmark. *Br Med J*, 306(6875):419-422.
- Frisch M, Olsen JH, Melbye M. 1994. Malignancies that occur before and after anal cancer: clues to their etiology. *Am J Epidemiol*, 140(1):12-19.
- Frisch M, Olsen JH, Bautz A, Melbye M. 1994. Benign anal lesions and the risk of anal cancer. *N Engl J Med*, 331(5):300-302.
- Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, Wohlfahrt J, Meijer CJ, Walboomers JM, Goldman S, Svensson C, Adami HO, Melbye M. 1997. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med*, 337(19):1350-1358.
- Frisch M, Glimelius B, Wohlfahrt J, Adami HO, Melbye M. 1999. Tobacco smoking as a risk factor in anal carcinoma: an antiestrogenic mechanism? *J Natl Cancer Inst*, 91(8):708-715.
- Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. 2000. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst*, 92(18):1500-1510.
- Frost DB, Richards PC, Montague ED, Giacco GG, Martin RG. 1984. Epidermoid cancer of the anorectum. *Cancer*, 53(6):1285-1293.
- Fuchshuber PR, Rodriguez-Bigas M, Weber T, Petrelli NJ. 1997. Anal canal and perianal epidermoid cancers. *J Am Coll Surg*, 185(5):494-505.

Fülgraff G, Palm D, Lemmer B, Brune K. 2004. Pharmakotherapie-klinische Pharmakologie. 12. Aufl. Heidelberg: Springer-Verlag, 171-172.

Gerard JP, Ayzac L, Hun D, Romestaing P et al. 1998. Treatment of anal canal carcinoma with high dose radiation therapy and concomitant fluorouracil-cisplatin. Long-term results in 95 patients. *Radiother Oncol*, 46:249-256.

Gerard JP, Mauro F, Thomas L et al. 1999. Treatment of squamous cell anal canal carcinoma with pulsed dose rate brachytherapy. Feasibility study of a French cooperative group. *Radiother Oncol*, 51:129-131.

Gerard JP, Chapet O, Samiel F, Morignat E, Isaac S, Paulin Ch, Romestaing Ch, Favrel V, Mornex F, Bobin JY. 2001. Management of inguinal lymph node metastases in patients with carcinoma of the anal canal: experience in a series of 270 patients treated in Lyon and review of the literature. *Cancer*, 92:77-84.

Giovannini M, Bardou VJ, Barclay R, Palazzo L, Roseau G, Helbert T, Burtin P, Bouche O, Pujol B, Favre O. 2001. Anal carcinoma: prognostic value of endorectal ultrasound (ERUS). Results of a prospective multicenter study. *Endoscopy*, 33(3):231-236.

Glimelius B, Pahlman L. 1987. Radiation therapy of anal epidermoid carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 13(3):305-312.

Golden GT, Horsley JS. 1976. Surgical management of epidermoid carcinoma of the anus. *Am J Surg*, 131(3):275-280.

Goldman S, Auer G, Erhardt K, Seligson U. 1987. Prognostic significance of clinical stage, histologic grade, and nuclear DNA content in squamous-cell carcinoma of the anus. *Dis Colon Rectum*, 30(6):444-448.

Goldman S, Glimelius B, Norming U, Pahlman L, Seligson U. 1988. Transanorectal ultrasonography in anal carcinoma. A prospective study of 21 patients. *Acta Radiol*, 29(3):337-341.

- Goldman S, Glimelius B, Pahlman L, Stahle E, Wilander E. 1988. Anal epidermoid carcinoma: a population-based clinico-pathological study of 164 patients. *Int J Colorectal Dis*, 3(2):109-118.
- Goldman S, Glimelius B, Glas U, Lundell G, Pahlman L, Stahle E. 1989. Management of anal epidermoid carcinoma--an evaluation of treatment results in two population-based series. *Int J Colorectal Dis*, 4(4):234-243.
- Goldman S, Norming U, Svensson C, Glimelius B. 1991. Transanorectal ultrasonography in the staging of anal epidermoid carcinoma. *Int J Colorectal Dis*, 6(3):152-157.
- Goldman S, Svensson C, Bronnergard M, Glimelius B, Wallin G. 1993. Prognostic significance of serum concentration of squamous cell carcinoma antigen in anal epidermoid carcinoma. *Int J Colorectal Dis*, 8(2):98-102.
- Goldstone SE, Winkler B, Ufford LJ, Alt E, Palefsky JM. 2001. High prevalence of anal squamous intraepithelial lesions and squamous-cell carcinoma in men who have sex with men as seen in a surgical practice. *Dis Colon Rectum*, 44(5):690-698.
- Gordon PH. 1990. Current status-perianal and anal canal neoplasms. *Dis Colon Rectum*, 33(9):799-808.
- Grabenbauer GG, Schneider ICH, Gall FP, Sauer R. 1993. Epidermoid carcinoma of the anal canal: treatment by combined radiation and chemotherapy. *Radiother Oncol*, 27(1):59-62.
- Grabenbauer GG, Panzer M, Hultenschmidt B, Doker R, Huber K, Kuhne-Velte HJ, Hutter M, Ruhl U, Budach V, Wendt T et al. 1994. The prognostic factors following the simultaneous radiochemotherapy of anal canal carcinoma in a multicenter series of 139 patients. *Strahlenther Onkol*, 170(7):391-399.
- Grabenbauer GG, Matzel KE, Schneider IHF, Meyer M, Wittekind C, Matsche B, Hohenberger W, Sauer R. 1998. Sphincter Preservation with Chemoradiation in Anal Canal Carcinoma. Abdominoperineal Resection in Selected Cases? *Dis Colon Rektum*, 41:441-450.

Grabenbauer GG, Sauer R. 2002. Die Radiochemotherapie des Analkanalkarzinoms. *Onkologe*, 8:588-599.

Grabenbauer GG. 2004. Analkanal. In: Bamberg M, Molls M, Sack H. Radioonkologie 2 Klinik. Erste Aufl. München, Wien, New York: W Zuckschwerdt Verlag, 641-657.

Greenall MJ, Quan SH, Urmacher C, De Cosse JJ. 1985. Treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Surg Gynecol Obstet*, 161(6):509-517.

Greenall MJ, Quan SH, Stearns MW, Urmacher C, De Cosse JJ. 1985. Epidermoid cancer of the anal margin. Pathologic features, treatment, and clinical results. *Am J Surg*, 149(1):95-101.

Hahn JM. 2000. Checkliste Innere Medizin. Dritte Aufl. Stuttgart, New York: Georg-Thieme-Verlag, 382.

Hardcastle JD, Bussey HJ. 1968. Results of surgical treatment of squamous cell carcinoma of the anal canal and anal margin seen at St. Mark's Hospital 1928-1966. *Proc R Soc Med*, 61(6):629-30.

Heino P, Eklund C, Fredriksson-Shanazarian V, Goldman S, Schiller JT, Dillner J. 1995. Association of serum immunoglobulin G antibodies against human papillomavirus type 16 capsids with anal epidermoid carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 87(6):437-440.

Higgins GD, Uzelin DM, Phillips GE, Pieterse AS, Burrell CJ. 1991. Differing characteristics of human papillomavirus RNA-positive and RNA-negative anal carcinomas. *Cancer*, 68(3):561-567.

Höcht S, Wiegel T, Kroesen AJ, Berdel WE, Runkel N, Hinkelbein W. 1997. Low acute toxicity of radiotherapy or radiochemotherapy in patients with cancer of the anal canal and HIV-infection. *Acta Oncol*, 36:799-802.

- Holland JM, Swift PS. 1994. Tolerance of patients with human immunodeficiency virus and anal carcinoma to treatment with combined chemotherapy and radiation therapy. *Radiology*, 193(1):251-254.
- Hughes LL, Rich TA, Delclos L, Ajani JA, Martin RG. 1989. Radiotherapy for anal cancer: experience from 1979-1987. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 17(6):1153-1160.
- Jakate SM, Saclarides TJ. 1993. Immunohistochemical detection of mutant P53 protein and human papillomavirus-related E6 protein in anal cancers. *Dis Colon Rectum*, 36(11):1026-1029.
- Janker R, Rossmann K. 1958. Grundriss der Röntgentherapie. Erste Aufl. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer-Verlag. 7-59, 118-159.
- Jeffreys M, Rachet B, McDowell S, Habib AG, Lepage C, Coleman MP. 2006. Survival from rectal and anal cancers in England and Wales, 1986-2001. *Int J Cancer*, 42(10):1434-1440.
- John M, Flam M, Palma N. 1996. Ten-year results of chemoradiation for anal cancer: focus on late morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 34(1):65-69.
- Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. 2004. Anal Cancer Incidence and Survival: the Surveillance, Epidemiology, and End Results Experience, 1973-2000. *Cancer*, 101:281-288.
- Joon DL, Chao MW, Ngan SY, Joon ML, Guiney MJ. 1999. Primary adenocarcinoma of the anus: a retrospective analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 45(5):1199-1205.
- Kim JH, Sarani B, Orkin BA, Young HA, White J, Tannebaum I, Stein S, Bennett B. 2001. HIV-positive patients with anal carcinoma have poorer treatment tolerance and outcome than HIV-negative patients. *Dis Colon Rectum*, 44(10):1496-1502.
- Klas JV, Rothenberger DA, Wong WD, Madoff RD. 1999. Malignant tumors of the anal canal: the spectrum of disease, treatment, and outcomes. *Cancer*, 85(8):1686-1693.

Klösters, Müller. 2004. Crashkurs Chirurgie. Erste Aufl. München, Jena:
Urban & Fischer-Verlag, 173-174.

Knecht BH. 1990. Combined chemotherapy and radiotherapy for carcinomas of the anus.
Am J Surg, 159:518-521.

Leibel SA, Phillips TL. 1998. Textbook of Radiation Oncology. Erste Aufl. Philadelphia,
London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W.B. Saunders Company, 703-709.

Lippert. 2000. Lehrbuch Anatomie. 16. Aufl. München, Jena :
Urban & Fischer-Verlag, 363, 366-368.

Löhnert M, Doniec JM, Kovacs G, Schroder J, Dohrmann P. 1998. New method of
radiotherapy for anal cancer with three-dimensional tumor reconstruction based on endoanal
ultrasound and ultrasound-guided afterloading therapy. *Dis Colon Rectum*, 41(2):169-176.

Lohr, Wenz. 2003. Strahlentherapie kompakt. Erste Aufl. München, Jena:
Urban & Fischer-Verlag, 79-84, 261-263.

Longo WE, Vernava AM, Wade TP, Coplin MA, Virgo KS, Johnson FE. 1994. Recurrent
squamous cell carcinoma of the anal canal. Predictors of initial treatment failure and results of
salvage therapy. *Ann Surg*, 220(1):40-49.

Lorenz HP, Wilson W, Leigh B, Crombleholme T, Schechter W. 1991. Squamous cell
carcinoma of the anus and HIV infection. *Dis Colon Rectum*, 34(4):336-338.

Lüllmann H und Mohr K. 1999. Pharmakologie und Toxikologie-Arzneimittelwirkungen
verstehen- Medikamente gezielt einsetzen. 14. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme
Verlag, 452-466.

Maggard MA, Beanes SR, Ko CY. 2003. Anal Canal Cancer.
A Population-Based Reappraisal. *Dis Colon Rectum*, 46:1517-1524.

- Mai SK, Grieger J, Lachmann R, Bohrer M, Tiefenbacher U, Wenz F. 2002. Radiochemotherapy for Anal Carcinoma- Effectivity and Late Toxicity. *Onkologie*, 25:55-59.
- Mappes HJ. 2000. Are there still surgical indications in therapy of anal carcinoma? *Zentralbl Chir*, 125(4):365-369.
- Martenson JA, Lipsitz SR, Wagner H, Kaplan EH, Otteman LA, Schuchter LM, Mansour EG, Talamonti MS, Benson AB. 1996. Initial results of a phase II trial of high dose radiation therapy, 5-fluorouracil, and cisplatin for patients with anal cancer (E4292): an Eastern Cooperative Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 35(4):745-749.
- Marti MC, Givel JC. 1992. Chirurgie anorektaler Krankheiten mit prä- und postoperativen Behandlungsmethoden. Erste Aufl. Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest: Springer-Verlag, 172-196.
- Melbye M, Cote TR, Kessler L, Gail M, Biggar RJ. 1994. High incidence of anal cancer among AIDS patients. The AIDS/Cancer Working Group. *Lancet*, 343(8898):636-639.
- Meyer CC, Calis KA, Burke LB, Walawander CA, Grasela TH. 1997. Symptomatic cardiotoxicity associated with 5-fluorouracil. *Pharmacotherapy*, 17(4):729-736.
- Michaelson RA, Magill GB, Quan SH, Leaming RH, Nikrui M, Stearns MW. 1983. Preoperative chemotherapy and radiation therapy in the management of anal epidermoid carcinoma. *Cancer*, 51(3):390-395.
- Miller EJ, Quan SH, Thaler HT. 1991. Treatment of squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer*, 67(8):2038-2041.
- Moll KJ, Moll M. 2000. Kurzlehrbuch Anatomie. Sechzehnte Aufl. München, Jena: Urban & Fischer-Verlag. 472-475.
- Myerson RJ, Shapiro SJ, Lacey D, Lopez M, Birnbaum E, Fleshman J, Fry R, Kodner I. 1995. Carcinoma of the anal canal. *Am J Clin Oncol*, 18(1):32-39.

- Myerson RJ. 1997. Conservative treatment of anal carcinoma with chemotherapy and radiation therapy. *Rays*, 22(3):393-399.
- Myerson RJ, Kong F, Birnbaum EH, Fleshman JW, Kodner IJ, Picus J, Ratkin GA, Read TE, Walz BJ. 2001. Radiation therapy for epidermoid carcinoma of the anal canal, clinical and treatment factors associated with outcome. *Radiother Oncol*, 61:15-22.
- Nigro ND, Vaitkevicius VK, Buroker T, Bradley GT, Considine B. 1981. Combined therapy for cancer of the anal canal. *Dis Colon Rectum*, 24(2):73-75.
- Nigro ND, Seydel HG, Considine B, Vaitkevicius VK, Leichman L, Kinzie JJ. 1983. Combined Preoperative Radiation and Chemotherapy for Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *Cancer*, 51:1826-1829.
- Nigro ND. 1984. An Evaluation of Combined Therapy for Squamous Cell Cancer of the Anal Canal. *Diseases of the Colon & Rectum*, 27:763-766.
- Noffsinger A, Witte D, Fenoglio-Preiser CM. 1992. The relationship of human papillomaviruses to anorectal neoplasia. *Cancer*, 70(5):1276-1287.
- Ogunbiyi OA, Scholefield JH, Raftery AT, Smith JH, Duffy S, Sharp F, Rogers K. 1994. Prevalence of anal human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia in renal allograft recipients. *Br J Surg*, 81(3):365-367.
- Papillon J, Montbarbon JF. 1987. Epidermoid carcinoma of the anal canal. A series of 276 cases. *Dis Colon Rectum*, 30(5):324-333.
- Papillon J, Chassard JL. 1992. Respective roles of radiotherapy and surgery in the management of epidermoid carcinoma of the anal margin. *Dis Colon Rectum*, 35:422-429.

- Peiffert D, Bey P, Pernot M, Hoffstetter S, Marchal C, Beckendorf V, Guillemin F. 1997. Conservative treatment by irradiation of epidermoid carcinomas of the anal margin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 39(1):57-66.
- Peiffert D, Seitz JF, Rougier P, Francois E, Cvitkovic F, Mirabel X, Nasca S, Ducreux M, Hannoun-Levi JM, Lusinchi A, Debrigode E, Conroy T, Pignon JP, Gerard JP. 1997. Preliminary results of a phase II study of high-dose radiation therapy and neoadjuvant plus concomitant 5-fluorouracil with CDDP chemotherapy for patients with anal canal cancer: a French cooperative study. *Ann Onco*, 8(6):575-581.
- Peiffert D, Bey P, Pernot M, Guillemin F, Luporsi E, Hoffstetter S, Aletti P, Boissel P, Bigard MA, Dartois D, Baylac F. 1997. Conservative treatment by irradiation of epidermoid cancers of the anal canal: prognostic factors of tumoral control and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 37(2):313-324.
- Penn I. 1986. Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients. Analysis of 65 cases. *Cancer*, 58(3):611-616.
- Penn I. 1986. Cancer is a complication of severe immunosuppression. *Surg Gynecol Obstet*, 162(6):603-610.
- Place RJ, Gregorcyk SG, Huber PJ, Simmang CL. 2001. Outcome analysis of HIV-positive patients with anal squamous cell carcinoma. *Dis Colon Rectum*, 44(4):506-512.
- Pschyrembel. 1998. Klinisches Wörterbuch. 258. Aufl. Berlin, New York: Walter de Gruyter-Verlag, 67.
- Putz R und Pabst R. 2000. Sobotta-Atlas der Anatomie des Menschen, Band 2. 21. Aufl. München, Jena: Urban & Fischer-Verlag, 205.
- Rabkin CS. 1994. Epidemiology of AIDS-related malignancies. *Curr Opin Oncol*, 6(5):492-496.

Rabkin CS, Yellin F. 1994. Cancer incidence in a population with a high prevalence of infection with human immunodeficiency virus type 1. *J Natl Cancer Inst*, 86(22):1711-1716.

Rich TA, Ajani JA, Morrison WH, Ota D, Levin B. 1993. Chemoradiation therapy for anal cancer: radiation plus continuous infusion of 5-fluorouracil with or without cisplatin. *Radiother Oncol*, 27(3):209-215.

Richter J, Flentje M. 1998. Strahlentherapie für die Radioonkologie. Erste Aufl. Stuttgart, New York: Georg-Thieme-Verlag, 15-25, 39-59, 99-104, 111-119, 121-129.

Roed H, Engelholm SA, Svendsen LB, Rosendal F, Olsen KJ. 1996. Pulsed dose rate (PDR) brachytherapy of anal carcinoma. *Radiother Oncol*, 41(2):131-134.

Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. 2000. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med*, 342:792-800.

Sack H, Thesen N. 1998. Bestrahlungsplanung. Zweite Aufl. Stuttgart, New York: Georg-Thieme-Verlag, 14-51, 161-165.

Sauer R. 2003. Strahlentherapie und Onkologie. Vierte Aufl. München, Jena: Urban & Fischer-Verlag, 399-402.

Schlienger M, Krzisch C, Pene F, Marin JL, Gindrey-Vie B, Mauban S, Barthelemy N, Habrand JL, Socie G, Parc R et al. 1989. Epidermoid carcinoma of the anal canal treatment results and prognostic variables in a series of 242 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 17(6):1141-1151.

Schmoll HJ, Meyer HJ, Wilke H, Pichlmayr R. 1992. Aktuelle Therapie gastrointestinaler Tumoren. Erste Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 383-403.

Schneider IH, Grabenbauer GG, Reck T, Kockerling F, Sauer R, Gall FP. 1992. Combined radiation and chemotherapy for epidermoid carcinoma of the anal canal. *Int J Colorectal Dis*, 7(4):192-196.

Scurry J, Wells M. 1992. Viruses in anogenital cancer. *Epithelial Cell Biol*, 1(3):138-145.

Secco GB, Sertoli MR, Scarpati D, Marino G, Fardelli R, Nobile MT, Corvo R. 1987. Preoperative chemotherapy and radiotherapy in the management of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Tumori*, 73(2):151-155.

Seeber S, Schütte J. 1993. Therapiekonzepte Onkologie. Erste Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.

Shepherd NA, Scholefield JH, Love SB, England J, Northover JM. 1990. Prognostic factors in anal squamous carcinoma: a multivariate analysis of clinical, pathological and flow cytometric parameters in 235 cases. *Histopathology*, 16(6):545-555.

Sillman FH, Sedlis A. 1991. Anogenital papillomavirus infection and neoplasia in immunodeficient women: an update. *Dermatol Clin*, 9(2):353-369.

Sillman FH, Sentovich S, Shaffer D. 1997. Ano-genital neoplasia in renal transplant patients. *Ann Transplant*, 2(4):59-66.

Singh R, Nime F, Mittelman A. 1981. Malignant epithelial tumors of the anal canal. *Cancer*, 48(2):411-415.

Sischy B, Remington JH, Sobel SH, Savlov ED. 1980. Treatment of carcinoma of the rectum and squamous carcinoma of the anus by combination chemotherapy, radiotherapy and operation. *Surg Gynecol Obstet*, 151(3):369-371.

Sischy B, Remington JH, Hinson EJ et al. 1982. Defenitive treatment of anal canal carcinoma by means of radiation therapy and chemotherapy. *Dis Colon Rectum*, 25:685-688.

Sommer K, Brockmann WP, Wiegel T, Krull A, Hubener KH, Birk S. 1991. The therapeutic results and early and late toxicities of the treatment of anal canal carcinoma by radiotherapy or chemoradiotherapy. *Strahlenther Onkol*, 167(8):445-451.

Stafford SL, Martenson JA. 1998. Combined radiation and chemotherapy for carcinoma of the anal canal. *Oncology*, 12(3):373-377.

Tanum G, Tveit K, Karlsen KO, Hauer-Jensen M. 1991. Chemotherapy and radiation therapy for anal carcinoma. Survival and late morbidity. *Cancer*, 67(10):2462-2466.

Tanum G, Tveit K, Karlsen KO. 1991. Diagnosis of anal carcinoma-doctor's finger still the best? *Oncology*, 48(5):383-386.

Tanum G, Stenwig AE, Bormer OP, Tveit KM. 1992. Carcinoembryonic antigen in anal carcinoma. *Acta Oncol*, 31(3):333-335.

Tanum G. 1993. Treatment of relapsing anal carcinoma. *Acta Oncol*, 32(1):33-35.

Tanum G, Tveit KM, Karlsen KO. 1993. Chemoradiotherapy of anal carcinoma: tumour response and acute toxicity. *Oncology*, 50(1):14-17.

Tarazi R, Nelson RL. 1994. Anal adenocarcinoma: a comprehensive review. *Semin Surg Oncol*, 10(3):235-240.

Thibault C, Sagar P, Nivatvongs S, Ilstrup DM, Wolff BG. 1997. Anorectal melanoma--an incurable disease? *Dis Colon Rectum*, 40(6):661-668.

Touboul E, Schlienger M, Buffat L, Lefkopoulos D, Pene F, Parc R, Tiret E, Gallot D, Malafosse M, Laugier A. 1994. Epidermoid carcinoma of the anal canal. Results of curative-intent radiation therapy in a series of 270 patients. *Cancer*, 73(6):1569-1579.

Touboul E, Schlienger M, Buffat L, Ozsahin M, Belkacemi Y, Pene F, Balosso J, Lefkopoulos D, Parc R, Tiret E et al. 1995. Conservative versus nonconservative treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal for tumors longer than or equal to 5 centimeters. A retrospective comparison. *Cancer*, 75(3):786-793.

- Touboul E, Schlienger M, Buffat L, Lefkopoulos D, Yao XG, Parc R, Tired E, Gallot D, Malafosse M, Laugier. 1995. Epidermoid carcinoma of the anal margin: 17 cases treated with curative-intent radiation therapy. *Radiother Oncol*, 34(3):195-202.
- Trog D, Wendt TG. 1998. Organ-Preserving Radiochemotherapy of the Anal Carcinoma. *Onkologie*, 21:130-135.
- UICC (Union International Contre le Cancer). 1997. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 5. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag.
- UKCCCR (Anal Cancer Trial Working Party). 1996. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil and mitomycin C. *Lancet*; 348:1049-1054.
- Vordermark D, Sailer M, Flentje M, Thiede A, Kolbl O. 1999. Curative-intent radiation therapy in anal carcinoma: quality of life and sphincter function. *Radiother Oncol*, 52(3):239-243.
- Vordermark D, Flentje M, Sailer M, Kolbl O. 2001. Intracavitary afterloading boost in anal canal carcinoma. Results, function and quality of life. *Strahlenther Onkol*, 177(5):252-258.
- Wade DS, Herrera L, Castillo NB, Petrelli NJ. 1989. Metastases to the lymph nodes in epidermoid carcinoma of the anal canal studied by a clearing technique. *Surg Gynecol Obstet*, 169(3):238-242.
- Wagner JP, Mahe MA, Romestaing P, Rocher FP, Berger C, Trillet-Lenoir V, Gerard JP. 1994. Radiation therapy in the conservative treatment of carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 29(1):17-23.
- Weber DC, Kurtz JM, Allal AS. 2001. The impact of gap duration on local control in anal canal carcinoma treated by split-course radiotherapy and concomitant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 50(3):675-680.

Williams GR, Talbot IC. 1994. Anal carcinoma- a histological review. *Histopathology*, 25(6):507-516.

Wilmanns W, Huhn D, Wilms K. 1994. Internistische Onkologie. Erste Aufl. Stuttgart, New York: Georg-Thieme-Verlag, 2-327, 538-543.

Wirtz C. 2002. Statistische Methoden für Psychologen. Zweite Aufl. Weinheim, München: Juvent-Verlag.

Wittekind C, Klimpfinger M, Sobin LH. 2005. TNM- Atlas. Fünfte Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 114-121.

Wong CS, Tsao MS, Sharma V, Chapman WB, Pintilie M, Cummings BJ. 1999. Prognostic role of p53 protein expression in epidermoid carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 45(2):309-314.

Youk EG, Ku JL, Park JG. 2001. Detection and typing of human papillomavirus in anal epidermoid carcinomas: sequence variation in the E7 gene of human papillomavirus Type 16. *Dis Colon Rectum*, 44(2):236-242.

Zelnick RS, Haas PA, Ajlouni M, Szilagyi E, Fox TA. 1992. Results of abdominoperineal resections for failures after combination chemotherapy and radiation therapy for anal canal cancers. *Dis Colon Rectum*, 35(6):574-577.

9 Anhang

9.1 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Th. Wendt, Direktor der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Friedrich- Schiller- Universität Jena, danken für die Überlassung des Themas und die fachliche Betreuung und wertvollen Anregungen bei der Durchführung der Arbeit.

Mein Dank gilt außerdem Frau Richter und Frau Barth, den Sekretärinnen der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, für die Unterstützung in allen bürokratischen und formellen Angelegenheiten.

Ich danke allen Mitarbeitern der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, des Rechenzentrums, der medizinischen Statistik und des Archivs in Burgau, die mich stets mit Rat und Tat bei allen größeren und kleineren Hürden unterstützten.

Ebenso gilt mein besonderer Dank meinen lieben Eltern, meiner Schwester Juliane und ihrer Familie sowie meinen Großeltern, die mich stets bei der Verwirklichung dieser Arbeit seelisch und moralisch unterstützen und mich jederzeit motivierten. Ich danke Euch sehr für alle die Liebe, die Unterstützung und das Vertrauen, welches ihr mir in den vergangenen Monaten und Jahren entgegen gebracht habt.

9.2 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Estel
Vorname:	Susan
geboren am:	07.12.1981
geboren in:	Greifswald
Familienstand:	ledig
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Eltern:	Dr. Steffen und Margit Estel (geb. Stierwald)

Bildungsweg

1987 - 1988	Auslandsaufenthalt in Ethiopien
1988 - 1990	Grundschule „W. I. Lenin“ in Greifswald
1990 - 1992	Grundschule „B. Bästlein“ in Leipzig
1992 - 2000	Staatliches Gymnasium „J. G. Herder“ in Nordhausen Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
2000	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
2002	Ärztliche Vorprüfung
2003	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2005	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2006	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Nov. 06 - Feb. 07	Tätigkeit in einer kinderchirurgischen Praxisklinik, Nordhausen
seit März 2007	Assistenzärztin Chirurgie, Spital Bülach, Schweiz

Zürich, den 20.06.2007

Susan Estel

9.3 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

- mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,
- ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
- mich folgende Person bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt hat:
 - Prof. Wendt
- die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen habe,
- Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,
- ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Zürich, den 20.06.2007

Susan Estel